

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Christian Rube

**Pilotstudie zur Therapiesicherheit einer ^{18}F -FDG-PET basierten 3D-konformalen
Bestrahlungsplanung vor dosiseskalierter simultaner Radiochemotherapie bei Patienten
mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2011

vorgelegt von
Christiane Fleig
Geboren am 23.12.1981 in Stuttgart

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	4
2 Abstract	6
3 Abkürzungsverzeichnis	8
4 Einleitung	11
4.1 Bronchialkarzinom	11
4.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	11
4.1.2 Histologische Einteilung	14
4.1.3 Diagnostik	15
4.1.4 Stadieneinteilung	16
4.1.5 Therapie	16
4.2 Strahlentherapie	18
4.2.1 Allgemeines	18
4.2.2 Stellenwert der Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC	19
4.2.3 Bestrahlungsplanung	21
4.2.4 Normalgewebstoxizität	24
4.3 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	27
4.3.1 Einführung	27
4.3.2 PET in der Diagnostik des NSCLC	28
4.3.3 Technische Aspekte im Rahmen der Bestrahlungsplanung	30
4.3.4 Nutzen der PET im Rahmen der Bestrahlungsplanung	31
4.4 Studienziel	34
5 Material und Methoden	35
5.1 Patientenkollektiv	35
5.1.1 Einschlusskriterien	35
5.1.2 Ausschlusskriterien	36
5.2 Prätherapeutisches Vorgehen	37
5.2.1 Planungs-CT	37
5.2.2 PET	37

5.2.3	Koregistrierung PET/CT	38
5.2.4	Zielvolumendefinition	39
5.3	Therapie	41
5.3.1	Strahlentherapie	41
5.3.2	Chemotherapie	41
5.4	Nachsorge	42
5.5	Endpunkte	42
5.5.1	Primärer Endpunkt	42
5.5.2	Sekundärer Endpunkt	42
5.6	Statistik	43
6	Ergebnisse	44
6.1	Patientenkollektiv	44
6.1.1	Gesamtkollektiv und Gründe für sekundären Ausschluss	44
6.1.2	Patientencharakteristika	45
6.2	Parameter der Strahlentherapie	45
6.3	Isolierte outfield Rezidive	47
6.4	Tumoransprechen	48
6.5	Rezidivmusteranalyse	48
6.6	Überlebenszeiten	48
6.6.1	Progressionsfreies Überleben	48
6.6.2	Gesamtüberleben	49
6.7	Toxizität	49
7	Diskussion	52
7.1	Sicherheit der PET-basierten Bestrahlungsplanung	53
7.2	Erreichbare Dosisescalation	55
7.3	Beurteilung der Therapieergebnisse	55
7.4	Nebenwirkungen	56
7.5	Abschließende Bewertung	57
7.6	Ausblick	58
8	Anhang	59
	Tabellenverzeichnis	60
	Literaturverzeichnis	64
	Publikation	70
	Danksagung	71
	Lebenslauf	72

Kapitel 1

Zusammenfassung

Ziel der Studie: Die Integration der FDG-PET in den Prozess der Bestrahlungsplanung kann im Vergleich zur alleinigen CT-basierten Bestrahlungsplanung beim lokal fortgeschrittenen NSCLC zu einer Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit führen. Daher scheint es vertretbar, das Konzept der elektiven Lymphknotenbestrahlung zu verlassen und eine rein selektive Bestrahlung der FDG-PET positiven Lymphknoten durchzuführen. Die hierdurch resultierende Zielvolumenverkleinerung ermöglicht potenziell eine Dosisescalation unter optimaler Schonung der Normalgewebe. Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit der FDG-PET-basierten Bestrahlungsplanung zu überprüfen.

Material und Methoden: In die Studie wurden Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium II-III eingeschlossen. Diese erhielten eine FDG-PET sowie eine CT-Untersuchung in Bestrahlungsposition; die beiden Datensätze wurden anschließend fusioniert. Das Zielvolumen (CTV) setzte sich zusammen aus dem FDG-PET positiven Primärtumor, der mittels eines source-to-background-Algorithmus automatisch definiert wurde, sowie den FDG-PET positiven Lymphknotenregionen. Es erfolgte eine simultane, platinbasierte Radiochemotherapie mit mindestens 66.6 Gy. Unter Berücksichtigung definierter Normalgewebsrestriktionen konnte die individuelle Gesamtdosis bis maximal 73.8 Gy eskaliert werden. Primärer Endpunkt war die Rate an isolierten mediastinalen Progressionen außerhalb des Zielvolumens (outfield Rezidive) 6 Monate nach Therapieabschluss.

Ergebnisse: Im intent-to-treat-Ansatz erhielten 32 Patienten eine Radiochemotherapie. Eine Dosisescalation über 66.6 Gy war bei 15 Patienten durchführbar. Grad 4-Toxizitäten traten nicht auf. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 27.2 Monate, das mediane Gesamtüberleben lag hiernach bei 19.3 Monaten. Während der Beobachtungsperiode entwickelte einer von 23 auswertbaren Patienten ein isoliertes outfield Rezidiv.

Schlussfolgerung: Die unter Verwendung eines kontrastorientierten S/B-Algorithmus durchgeführte, FDG-PET-basierte Bestrahlungsplanung birgt ein geringes Risiko der Entwicklung eines isolierten outfield Rezidivs. Sie führt potenziell zu einer verbesserten Tumorkontrollrate durch Dosisescalation.

Kapitel 2

Abstract

Purpose: The integration of FDG-PET in the process of radiotherapy planning of locally advanced NSCLC may improve diagnostic accuracy and minimize interobserver variability compared to target volume definition solely based on CT. Furthermore, irradiating only FDG-PET positive findings and omitting elective nodal regions may allow dose escalation by treating smaller volumes. The aim of this prospective pilot trial was to evaluate the therapeutic safety of FDG-PET-based radiotherapy treatment planning.

Methods and Materials: Eligible patients had stage II-III inoperable NSCLC and simultaneously, platinum-based radiochemotherapy was indicated. FDG-PET and CT acquisitions in RT treatment planning position were coregistered. The clinical target volume included the FDG-PET-defined primary tumor, which was auto-delineated with a source-to-background (S/B) algorithm, plus FDG-PET-positive lymph node stations. Limited by dose restrictions for normal tissues, prescribed total doses were in the range of 66.6 - 73.8 Gy. The primary endpoint was the rate of out-of-field isolated nodal recurrences.

Results: As per intent-to-treat 32 patients received radiochemotherapy. In 15 of these patients dose escalation above 66.6 Gy was achieved. No grade 4 toxicities occurred. After a median follow-up of 27.2 months estimated median survival time was 19.3 months. During the observation period, one INR was

observed in 23 evaluable patients.

Conclusions: FDG-PET-confined target volume definition in radiochemotherapy of NSCLC, based on a contrast-oriented S/B-algorithm, is associated with a low risk of isolated outfield nodal recurrence. It might provide improved tumor control because of dose escalation.

Kapitel 3

Abkürzungsverzeichnis

<i>AJCC</i>	American Joint Comitee on Cancer
<i>CR</i>	komplette Remission
<i>Cs</i>	Cäsium
<i>CT</i>	Computertomographie
<i>CTC AE</i>	Common Terminology of Criteria for Adverse Events
<i>CTV</i>	clinical target volume
<i>DNA</i>	Desoxyribonukleinsäure
<i>DVH</i>	Dosis-Volumen-Histogramm
<i>ENI</i>	elective nodal irradiation (= elektive Nodalbestrahlung)
<i>EORTC</i>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<i>FDG</i>	Fluoro-Desoxyglukose
<i>FDG-PET</i>	Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluoro-Desoxyglukose
<i>FEV₁</i>	Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
<i>GTV</i>	gross tumor volume
<i>Gy</i>	Gray
<i>β-HCG</i>	β- Humanes Choriogonadotropin

<i>I_{background}</i>	Intensität (Hintergrund)
<i>ICRU</i>	International Commission on Radiation Units and Measurements
<i>IF-RT</i>	involved-field-radiotherapy
<i>I_{max}</i>	Intensität (Maximum)
<i>I_{mean}</i>	Intensität (mittlere)
<i>I_{threshold}</i>	Intensität (Schwellenwert)
<i>ITV</i>	internal target volume
<i>i.v.</i>	intravenös
<i>kBq/ml</i>	Kilobecquerel pro Milliliter
<i>KeV</i>	Kiloelektronenvolt
<i>KI</i>	Konfidenzintervall
<i>KM</i>	Kontrastmittel
<i>LK</i>	Lymphknoten
<i>MBq</i>	Megabecquerel
<i>MRT</i>	Magnetresonanztomographie
<i>NC</i>	no change
<i>NSCLC</i>	non-small cell lung cancer (= nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
<i>PD</i>	progressive disease
<i>p.i.</i>	post injektionem
<i>PR</i>	partielle Remission
<i>PTV</i>	planning target volume
<i>ROI</i>	Region of interest
<i>RTOG</i>	Radiotherapy Oncology Group
<i>SCLC</i>	small cell lung cancer (= kleinzelliges Bronchialkarzinom)
<i>SUV</i>	standardized uptake value
<i>SWOG</i>	Southwest Oncology Group
<i>TNM</i>	Tumor, Nodes, Metastases (Tumorgrösse, Lymphknoten, Metastasen)

<i>UICC</i>	Union International Contre le Cancer
<i>V20</i>	Volumen eines Organes, welches eine Strahlendosis >20 Gy erhält
<i>V25</i>	Volumen eines Organes, welches eine Strahlendosis >25 Gy erhält
<i>V55</i>	Volumen eines Organes, welches eine Strahlendosis >55 Gy erhält
<i>WHO</i>	World Health Organisation
<i>Z.n.</i>	Zustand nach

Kapitel 4

Einleitung

4.1 Bronchialkarzinom

4.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Bronchialkarzinom zählt in den Industrienationen zu den häufigsten Krebserkrankungen. In Deutschland erkrankten alleine im Jahr 2006 etwa 32.500 Männer und 14.600 Frauen an Lungenkrebs. Damit stellte das Bronchialkarzinom mit 14,2 % das dritthäufigste Karzinom bei Männern dar. Lediglich das Prostata-Karzinom und die Tumoren des Darmes wiesen eine höhere Inzidenz auf. Bei Frauen stand das Bronchialkarzinom in der Häufigkeitsstatistik mit 7,4 % ebenfalls an dritter Stelle. Führend war das Mamma-Karzinom, gefolgt von den Tumoren des Darmes (s. Abbildung 4.1).

Betrachtet man den Anteil der Bronchialkarzinome an allen Krebstodesfällen, so tritt die Relevanz dieser Tumorerkrankung noch deutlicher hervor. Bei den Männern stand das Bronchialkarzinom im Jahr 2006 mit 25,7 % an erster Stelle der Krebstodesfälle, bei den Frauen nahm es mit 12,1 % Platz 3 ein (s. Abbildung 4.2). Grund hierfür ist trotz aller diagnostischen und therapeutischen Bemühungen die nach wie vor schlechte Prognose des Lungenkrebses. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei beiden Geschlechtern

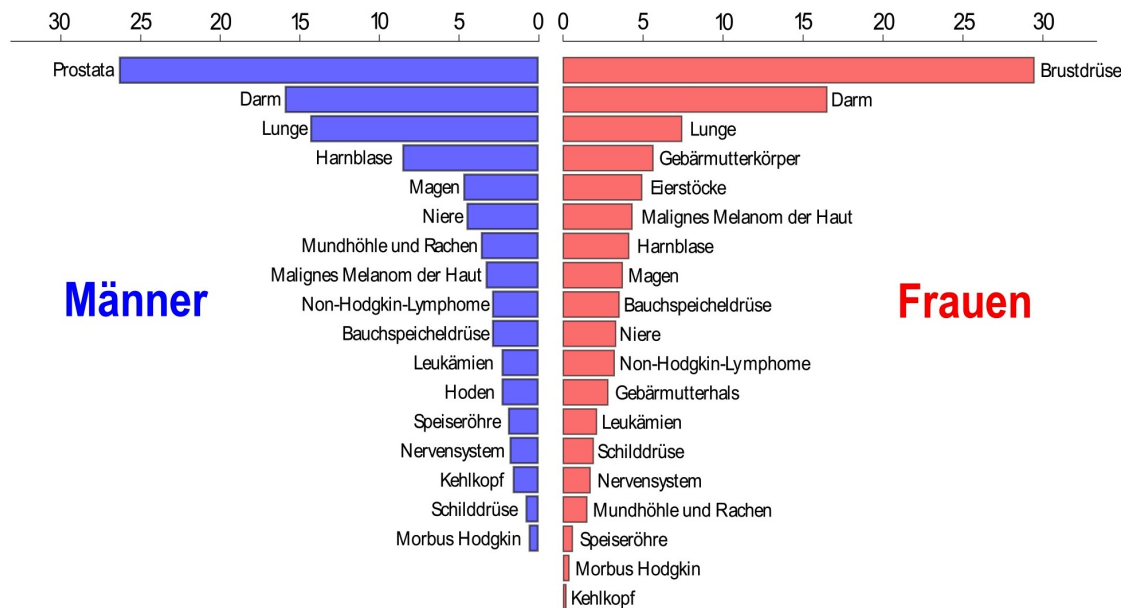


Abbildung 4.1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumoren an alle Krebsneuerkrankungen Deutschland 2006 (Quelle: Robert Koch-Institut)

bei 69 Jahren und entsprach dem Erkrankungsalter für Krebs insgesamt.

Seit langem ist bekannt, dass das Rauchen den Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Bronchialkarzinoms darstellt. Bei Männern sind bis zu 90 %, bei Frauen sind bis zu 60 % aller Lungenkrebserkrankungen auf das aktive Rauchen zurückzuführen [Robert Koch-Institut 2010 (1)]. Hierbei steigt das Erkrankungsrisiko mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten sowie der Dauer des Rauchens. Entscheidend ist weiterhin die Inhalationstiefe sowie die Teer- und Nikotinkonzentration der gerauchten Zigaretten. Aber auch Passivrauchen über einen längeren Zeitraum führt zu einem erhöhten Tumorentstehungsrisiko. Weitere Risikofaktoren stellen unter anderem berufliche Karzinogene dar. Hier ist die Exposition gegenüber Asbest an erster Stelle zu nennen. Im Vergleich zur Häufigkeit der durch Rauchen verursachten Bronchialkarzinome nimmt der Anteil der durch berufliche Exposition induzierten Bronchialkarzinome allerdings eine untergeordnete Stellung ein.

Betrachtet man Langzeitentwicklungen von Inzidenz und Mortalität, so zeigt sich, dass bei den Männern

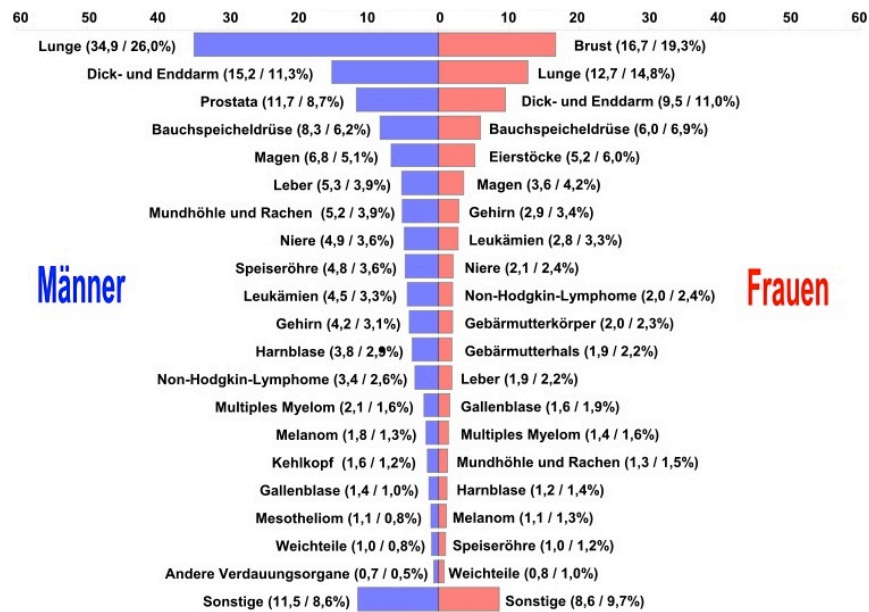


Abbildung 4.2: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorerkrankungen an allen Krebssterbefällen Deutschland 2006 (Quelle: Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden)

seit den 90er Jahren ein deutlicher Rückgang hinsichtlich der Inzidenz von Bronchialkarzinomen zu verzeichnen ist. Hier spiegelt sich die seit längerem abnehmende Raucherprävalenz wider. Bei den Frauen dagegen steigen sowohl Inzidenz als auch Mortalität an (s. Abbildung 4.3). Daten aus dem Saarländischen Krebsregister zeigen, dass die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen in den Jahren 2003 bis 2005 im Vergleich zu den Jahren 1983 bis 1985 um 181,1 % sprunghaft angestiegen sind. Vergleicht man die Daten hinsichtlich der Mortalität, so zeigt sich hier eine Mortalitätssteigerung von 132 % [Stegmaier 2007 (2)].

Wie bereits erwähnt, zählt das Bronchialkarzinom zu den prognostisch ungünstigen Karzinomen. Die relativen Überlebensraten sind abhängig vom Stadium der Tumorerkrankung sowie vom histologischen Subtyp. Insgesamt liegen die relativen Überlebensraten bei Männern zwischen 13 % und 17 % und bei Frauen zwischen 13 % und 19 %. Liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine Metastasierung vor, so sinkt die 5-Jahres Überlebensrate auf unter 5 % [Robert Koch-Institut 2010 (1)].

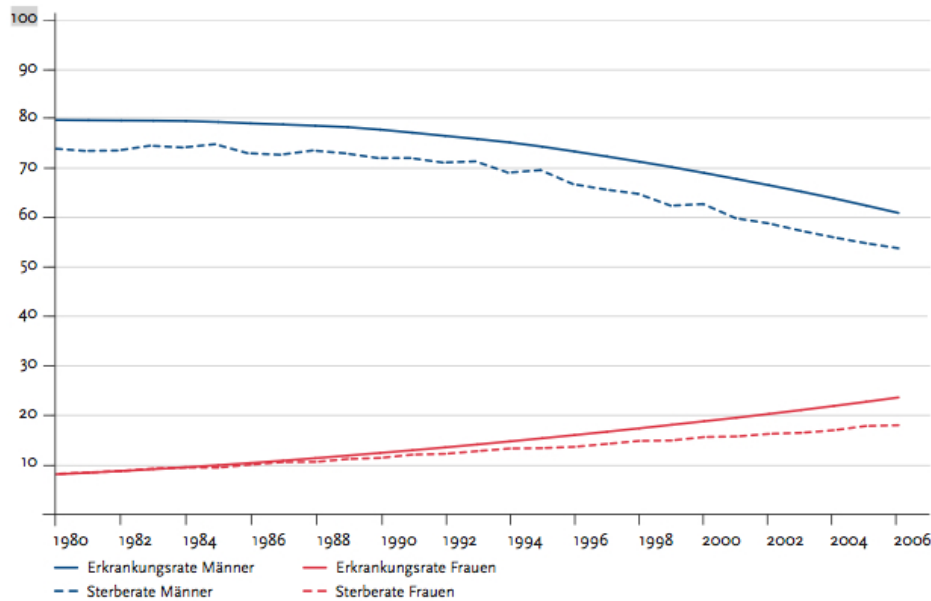


Abbildung 4.3: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität der Bronchialkarzinome (Fälle pro 100.000) Deutschland 1980 - 2006 (Quelle: Robert Koch-Institut)

4.1.2 Histologische Einteilung

Man unterscheidet bei den Bronchialkarzinomen kleinzellige von nicht-kleinzelligen Karzinomen. Die beiden Tumorentitäten unterscheiden sich hinsichtlich Prognose und Therapie. Das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) macht etwa 25 % aller Bronchialkarzinome aus. Bei Diagnosestellung lassen sich häufig bereits Metastasen nachweisen. Die Prognose ist sehr ungünstig. Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) macht circa 75 % der Bronchialkarzinome aus. Folgende histologische Subtypen werden hierunter subsumiert:

- Plattenepithelkarzinom (40 %)
- Adenokarzinom (25 %)
- Großzelliges Bronchialkarzinom (10 %)
- seltene nicht-kleinzellige Karzinome

Die Prognose des NSCLC ist ebenfalls ungünstig, wenn auch im direkten Vergleich mit dem SCLC etwas besser [De Vita 2005 (3)].

4.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik des Bronchialkarzinoms zielt darauf ab, eine möglichst genaue Information über die lokoregionäre und ggf. systemische Ausdehnung der Tumorerkrankung zu bekommen.

Bronchoskopie

Die Bronchoskopie dient zum einen der Beurteilung der endobronchialen Ausdehnung des Tumors, zum anderen kann hier Material für die histologische bzw. zytologische Sicherung der Diagnose entnommen werden.

Mediastinoskopie

Die Mediastinoskopie kann im Staging mediastinaler Lymphknoten einen wesentlichen Beitrag liefern. Aufgrund der Möglichkeit der Lymphknotenbiopsie mit anschließender histologischer Beurteilung liegt die Spezifität dieser Methode bei 100 % [Nice 2005 (4)]. Die Sensitivität liegt mit 81 % wesentlich tiefer. Dies lässt sich dadurch erklären, dass ein Teil der Lymphknoten von dem üblicherweise zervikal gewählten Zugang aus nicht erreichbar ist. Trotz der hohen Sensitivität gilt es vor Durchführung der Untersuchung eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen. Aufgrund ihrer Invasivität birgt die Mediastinoskopie nämlich ein Komplikationsrisiko, das auf 3 %, sowie ein Mortalitätsrisiko, das auf etwa 1 % geschätzt wird [Rami Porta 1999 (5)].

Computertomographie

Die CT ist die Standarduntersuchung zur Beurteilung der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors. Sie ist auch Grundlage für eine spätere Strahlentherapieplanung. Limitationen bestehen allerdings in der Beurteilung mediastinaler Lymphknotenmetastasen. Die CT kann als Methode der morphologischen Bildgebung lediglich über die Größe der Lymphknoten vermuten lassen, ob diese infiltriert sind oder nicht. Die Grenze zwischen befallenen und nicht befallenen Lymphknoten wird üblicherweise bei

einer Größe von 1 cm gezogen. Da es aber sowohl metastatisch veränderte Lymphknoten gibt, die sich in der CT nicht vergrößert darstellen, als auch vergrößerte Lymphknoten, die nicht tumorös befallen sind (z.B. entzündlich veränderte Lymphknoten), sind die Sensitivität der CT (57 %) und die Spezifität (82 %) vergleichsweise gering [Nice 2005 (4)].

Das Bronchialkarzinom metastasiert nicht nur auf dem lymphogenen Weg in die regionalen Lymphknoten, sondern kann auch früh hämatogene Fernmetastasen verursachen. Die häufigsten Lokalisationen hierfür sind die Leber, das Gehirn, die Nebennieren und das Skelett (insbesondere die Wirbelsäule). Daher sollten an prätherapeutischen Untersuchungen routinemäßig eine Sonographie oder besser ein CT des Abdomen, eine cerebrale Computertomographie sowie eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden.

4.1.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms erfolgt nach der international üblichen TNM-Klassifikation [im Zeitraum der Studiendurchführung die 6. Auflage; Mountain 1997a (6)]. Hierbei wird die Größe bzw. Infiltrationstiefe des Primärtumors, die Anzahl und Lokalisation der befallenen Lymphknoten sowie das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen beurteilt (siehe Anhang, Tabelle 8.4). Ausgehend von dieser TNM-Klassifikation findet dann eine Stadieneinteilung nach den Festlegungen der UICC statt (siehe Anhang, Tabelle 8.5) [AJCC 2003 (7)]. Diese Stadieneinteilung ist die Grundlage für therapeutische Entscheidungen. Außerdem zeigt sich eine enge Korrelation zwischen dem UICC-Stadium und der Prognose der Patienten.

4.1.5 Therapie

Die Therapie des NSCLC beruht auf den 3 Säulen Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie.

Die allgemeinen Therapieempfehlungen richten sich nach den UICC-Stadien. In niedrigen Stadien wird im Allgemeinen eine operative Tumorresektion angestrebt, während in fortgeschrittenen Stadien multimodale Therapieregimes zur Anwendung kommen. Problematisch gestaltet sich oft die Therapieent-

scheidung im relativ heterogenen Stadium III. In der von der deutschen Gesellschaft für Pneumologie aktuell publizierten Leitlinie wird daher empfohlen, das Stadium IIIA in weitere Subgruppen zu differenzieren. Anschließend sollte in einem interdisziplinären Verfahren das individuelle Behandlungskonzept festgelegt werden [Goeckenjan 2010 (8)].

Operation

Eine Operation stellt in lokal fortgeschrittenen Stadien lediglich eine Therapieoption dar, wenn eine R0-Resektion erzielt werden kann. Eine unvollständige Tumoresektion ist dagegen prognostisch sehr ungünstig. Bei der Selektion der für eine Operation in Frage kommenden Patienten stellt neben der Tumorausbreitung die präoperative Lungenfunktion ein wichtiges Selektionskriterium dar [British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons 2001 (9)].

Chemotherapie

Heutzutage gibt es eine Vielzahl von Chemotherapeutika, die mithilfe verschiedener Mechanismen das Zellwachstum hemmen können. In den 80er Jahren haben Studien belegt, dass platinhaltige Substanzen eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit NSCLC bewirken [RAPP et al. 1988 (11)]. Eine weitere Verbesserung der Überlebenszeit kann durch die Kombination von Cisplatin mit einem zweiten Zytostatikum erreicht werden [Le Chevalier et al. 1994 (12)]. In der Regel wird hierzu Vinorelbin verwendet. Dies beruht auf Studien, in denen mit dieser Kombination im Vergleich zur Kombination von Cisplatin mit anderen Zytostatika ähnlich gute Tumor-Remissionsraten bei deutlich geringeren Grad 4-Nebenwirkungen (v.a. Ösophagitis Grad 4) erreicht werden konnten [VOKES et al. 2002 (13)]. Heutzutage kommt die Chemotherapie meist in Kombination mit einer operativen Tumoresektion oder wie in unserer Studie in Ergänzung einer Strahlentherapie zur Anwendung (s. Kapitel 4.2.2).

4.2 Strahlentherapie

4.2.1 Allgemeines

Ziel der Strahlentherapie ist es, mithilfe ionisierender Strahlung Tumorzellen abzutöten. Ionisierende Strahlung kann dabei durch direkte oder indirekte Wirkung die Erbsubstanz der Zelle schädigen. Während bei der direkten Wirkung die Energieabsorption direkt an der DNA stattfindet, werden bei der indirekten Wirkung zunächst freie Wasserradikale gebildet. Diese führen dann sekundär zur Schädigung der DNA.

Zellen, deren DNA geschädigt wurde können auf die Schädigung mit Apoptose reagieren oder eine DNA-Reparatur durchführen. Hierbei steigt die Wahrscheinlichkeit einer fehlerhaften Reparatur mit der Höhe der DNA-Schädigung. Fehlerhaft reparierte Zellen können ihre Teilungsfähigkeit verlieren, was man als mitotischen Zelltod bezeichnet.

Da die Gene, die einen Eintritt der geschädigten Zelle in die Apoptose bewirken, in Tumoren häufig mutiert sind, spielt die Apoptose-Induktion während einer Strahlentherapie eine untergeordnete Rolle. Der Großteil der Tumorzellen wird somit durch den mitotischen Zelltod eliminiert [Dahm-Daphi 1998 (14)].

Die Strahlenempfindlichkeit einzelner Tumorzellen ist abhängig von der Phase des Zellzyklus, in der sie sich zum Zeitpunkt der Bestrahlung befinden. Am sensitivsten sind Zellen während der Mitose und der G2-Phase. Der Einsatz von Chemotherapeutika stellt hier eine gute Möglichkeit zur Synchronisation der Zellzyklusphasen verschiedener Tumorzellen dar. Dadurch wird die Effektivität der Bestrahlung gesteigert.

Die Strahlenwirkung ist außerdem von der zeitlichen Dosisverteilung abhängig. Die Fraktionierung der Gesamtdosis in Einzeldosen mit einigen Stunden Zeitabstand ermöglicht den bestrahlten Zellen die Durchführung von Reparaturen. Dies führt zu einer Abnahme des Gesamteffektes der applizierten Dosis. Dieser Fraktionierungseffekt hat aber den Vorteil, dass Normalgewebe, das effektivere Reparaturmechanismen als Tumorzellen aufweist, optimal geschont werden kann [Herrmann 2006 (15)].

4.2.2 Stellenwert der Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC

Beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen NSCLC gilt die kombinierte Radiochemotherapie heutzutage als Therapiestandard. So wurde in mehreren Metaanalysen nachgewiesen, dass das mediane Überleben von 9 - 11 Monaten bei alleiniger Bestrahlung auf 12 - 14 Monate durch die zusätzliche Verabreichung einer Chemotherapie verbessert werden kann [Pritchard et al 1996 (16), Marino et al 1997 (17)]. Dabei erwies sich die simultane Radiochemotherapie gegenüber der sequentiellen Therapie überlegen. Hier konnten mediane Überlebenszeiten von bis zu 17 Monaten erreicht werden [Curran et al 2003 (18), Furuse et al 1999 (19), Zatloukal et al 2004 (20)].

Obwohl die Radiochemotherapie bei Patienten mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen Stadium III prinzipiell mit kurativem Ansatz durchgeführt wird, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bislang bei maximal 25 %. Der Grund hierfür ist in der mangelnden lokalen Tumorkontrolle und dem Vorhandensein klinisch nicht detektierbarer Fernmetastasen bei Diagnosestellung zu suchen.

Elektive Nodalbestrahlung (ENI) vs. Involved-Field-Bestrahlung (IF-RT)

Der klassische Therapiestandard besteht bis heute im Einschluss elektiver Lymphknotenstationen in das strahlentherapeutische Zielvolumen [Emami et al 1992 (21)]. Dabei werden die makroskopisch nicht veränderten mediastinalen Lymphknotenstationen, die jedoch ein relevantes Risiko eines metastatischen Befalls aufweisen, in das primäre Zielvolumen eingeschlossen. Dieses wird bis zu einer Dosis von 45 - 50 Gy bestrahlt, die für die Sterilisation mikroskopischer Tumorzellnester als ausreichend erachtet wird. Anschließend erfolgt eine Feldverkleinerung auf den makroskopisch sichtbaren Tumoranteil (sog. Boost-Bestrahlung), um hier eine ausreichende tumorsterilisierende Dosis zu erlangen. Das Konzept der ENI beruht letztlich auf der diagnostischen Unsicherheit bzgl. des mediastinalen Lymphknoten-Staging. Bei diesem Konzept kann lediglich bei wenigen Patienten eine hohe Gesamtdosis appliziert und somit eine suffiziente lokale Tumorkontrolle erzielt werden. Der Grund hierfür ist in der Einbeziehung größerer Anteile der unten aufgeführten Risikostrukturen in das Zielvolumen zu suchen. Die Normalgewebsrestriktionen führen bei der ENI häufig zur Limitierung der maximal applizierbaren Gesamtdosis.

Wie bei vielen anderen Tumorentitäten ist auch bei der Strahlentherapie des NSCLC eine ausgeprägte

Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen [Sullivan et al.1996 (22), Rowell et al. 2001 (23)]. Da eine Dosiseskalation nur in kleinen Zielvolumina realisiert werden kann, zielen neuere Konzepte auf den Verzicht der elektiven Lymphknotenbestrahlung ab. In einer Studie wurde die selektive Bestrahlung der im CT vergrößert diagnostizierten Lymphknoten (involved-field-Radiotherapie = IF-RT) mit dem Konzept der ENI verglichen. Dabei zeigte sich das Konzept der IF-RT sowohl hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens als auch gegenüber dem Auftreten von Strahlentherapie-bedingten Nebenwirkungen, dem ENI-Konzept überlegen [Shuanghu et al. 2007 (24)].

Dosiseskalation

Wird eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt, so wird bei einer applizierten Gesamtdosis von 66 Gy 2 Jahre nach Therapieabschluss lediglich bei 15 % der Patienten eine lokale Tumorkontrolle beobachtet [Le Chevalier 1991 (25)]. Eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle kann entweder durch die Kombination mit einer Chemotherapie und / oder durch höhere Strahlendosen erreicht werden [Emami 1996 (26)].

Die Möglichkeit einer Dosiseskalation wurde in der RTOG 9311 Studie bei einem Gesamtkollektiv von 170 Patienten evaluiert. In Abhängigkeit des Lungenvolumens, das eine Dosis >20 Gy erhielt wurden die Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe waren Patienten mit einer V20 <25%. Hier wurde eine sukzessive Dosiseskalation von 70.9 - 90.3 Gy durchgeführt. Die zweite Gruppe bestand aus Patienten, deren V20 zwischen 25 - 36 % lag. In dieser Gruppe wurde sukzessive bis zu einer Gesamtdosis von 70.9 - 77.4 Gy eskaliert. Es zeigte sich, dass in der ersten Gruppe bis 83.3 Gy bestrahlt werden konnte, ohne dass eine erhöhte Lungentoxizität nachweisbar war. In der zweiten Gruppe wurde die Maximaldosis von 77.4 Gy gut toleriert. Die hierbei erreichte lokale Tumorkontrollrate lag zwischen 50 - 78 % und war abhängig von der verabreichten Gesamtdosis. Bei den Patienten der ersten Gruppe, welche die maximale Gesamtdosis von 90.3 Gy erhielten, konnte eine erhöhte Mortalitätsrate beobachtet werden [Bradley et al 2005 (27)].

Wird eine Chemotherapie simultan zur Strahlentherapie verabreicht, so werden Gesamtdosen von 70 - 74 Gy als maximal tolerabel angesehen [Bradley et al 2005 (27)].

Neben einer Dosissteigerung oder der Verabreichung einer simultanen Chemotherapie können sich auch alternative Fraktionierungsschemata positiv auf die lokale Tumorkontrolle auswirken. In der CHART-Studie zeigte sich, dass die 2-Jahres-Überlebensrate bei einer alleinigen hyperfraktionierten akzelerierten Bestrahlung im Vergleich zu einer konventionell fraktionierten Bestrahlung von 21 % auf 30 % gesteigert werden kann. Allerdings war die Akuttoxizität, vor allem das Auftreten einer Ösophagitis, signifikant höher [Saunders 1997 (28)]. Daher gilt die Applikation einer simultanen Chemotherapie bei solchen Protokollen lediglich als möglich, wenn sie mit einer auf 45 - 50 Gy reduzierten Gesamtdosis einhergeht [Jeremic 1996 (29)].

Betrachtet man diese sowie die unter dem Abschnitt 4.1.5 genannten Studienergebnisse, so lässt sich folgendes festhalten: Die simultane Radiochemotherapie stellt hinsichtlich ihrer Wirksamkeit die am besten etablierte Therapieform des NSCLC im inoperablen Stadium III dar. Dabei besteht eine gesicherte Dosis-Wirkungs-Beziehung. Ziel muss es daher sein, die Zielvolumina mittels genauer Diagnostik der tatsächlichen Tumorausdehnung anzunähern, um Dosisescalationen durch den Verzicht auf die Bestrahlung elektiver Regionen mit zu vernachlässigender Befallswahrscheinlichkeit durchführen zu können.

4.2.3 Bestrahlungsplanung

In der Bestrahlungsplanung des Bronchialkarzinoms ist heute die dreidimensionale konformale Therapieplanung Standard. Die Patienten erhalten dazu ein Planungs-CT des Thorax in Bestrahlungsposition, das ohne Kontrastmittel gefahren wird. Anhand dieses Datensatzes legt der Strahlentherapeut zu Beginn der Behandlung das Zielvolumen nach den Vorgaben der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU 50) fest. Die relevanten Zielvolumina werden dabei unterteilt in GTV, CTV und PTV, die wie folgt definiert sind (s. auch Abbildung 4.4):

GTV (gross tumor volume)

Das GTV umfasst den makroskopisch sichtbaren Tumoranteil. Es beinhaltet also sowohl den Primärtumor als auch die befallenen Lymphknotenregionen.

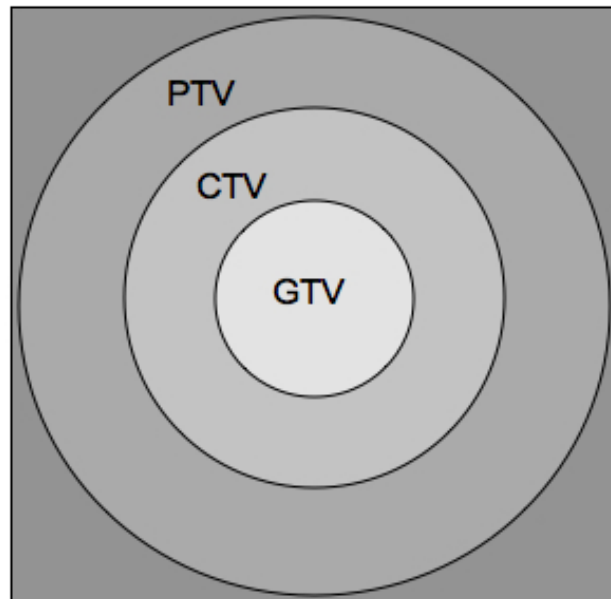


Abbildung 4.4: Schematische Darstellung der Zielvolumina nach ICRU 50

CTV (clinical target volume)

Das CTV umfasst das GTV einschließlich der vermuteten Zone des mikroskopischen Tumorbefalls.

PTV (planning target volume)

Das PTV besteht aus dem CTV und einem Sicherheitssaum von üblicherweise 1 cm. Dieser dient dazu, insbesondere lagerungsbedingte Unsicherheiten sowie bei thorakalen Bestrahlungen die atemabhängige Lagevariabilität des Tumors auszugleichen.

Die durch den Strahlentherapeuten am Planungs-CT konturierten Zielvolumina und die gewünschte Dosisverteilung innerhalb der einzelnen Volumina sind Grundlage für die physikalische Bestrahlungsplanung. Dabei wird anhand der CT-Datensätze die räumliche Dosisverteilung im Körper berechnet, wobei sämtliche Wechselwirkungen der Primär-, Streu- und Sekundärstrahlung mit der Materie berücksichtigt werden. Der endgültige Bestrahlungsplan ist das Produkt einer Optimierung u.a. der gewählten Feld-einfallwinkel, der Bestrahlungsenergie und der relativen Gewichtung der einzelnen Bestrahlungsfelder zueinander. Ziel ist aus medizinischer Sicht ein optimales Verhältniss zwischen Dosisbelegung des PTV

und Normalgewebsschonung (s. Abbildungen 4.5, 4.6).

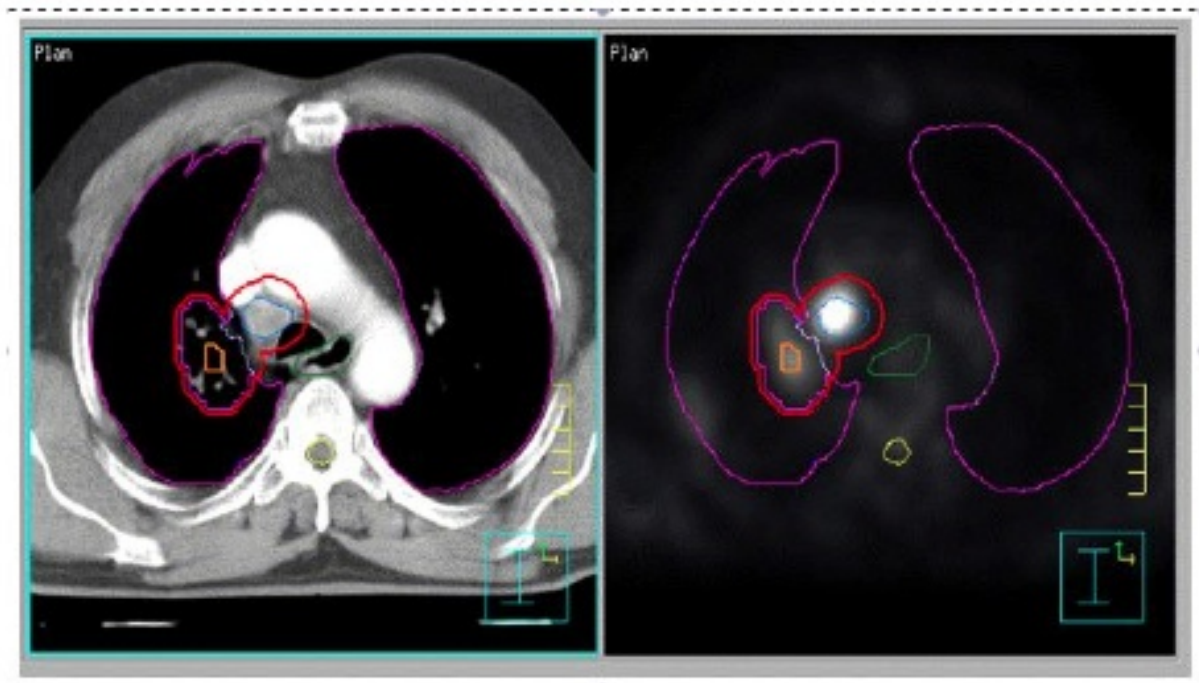


Abbildung 4.5: Beispiel anatomisch exakt koregistrierter Bilddatensätze des Planungs-CT (li.) sowie des Planungs-FDG-PET (re.). In den korrespondierenden transversalen Schichten in Höhe des Aortenbogens sind u.a. das Planungs-Zielvolumen (PTV, rot), sowie als Risikorgane die Lunge (lila), der Ösophagus (grün) und der Spinalkanal (gelb) dargestellt. Der CT-morphologisch sichtbaren Lymphknotenmetastase in Station 4R (blau) entspricht rechts im PET die deutliche FDG-Akkumulation.

Graphisch lässt sich die jeweilige Dosisverteilung in einem Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) darstellen. Mithilfe dieser bildlichen Darstellung kann die Dosisverteilung innerhalb der Zielvolumina sowie die Normalgewebsbelastung der Risikoorgane direkt abgelesen werden. Dies erleichtert die Auswahl des optimalen Bestrahlungsplanes erheblich (s. Abbildung 4.7)

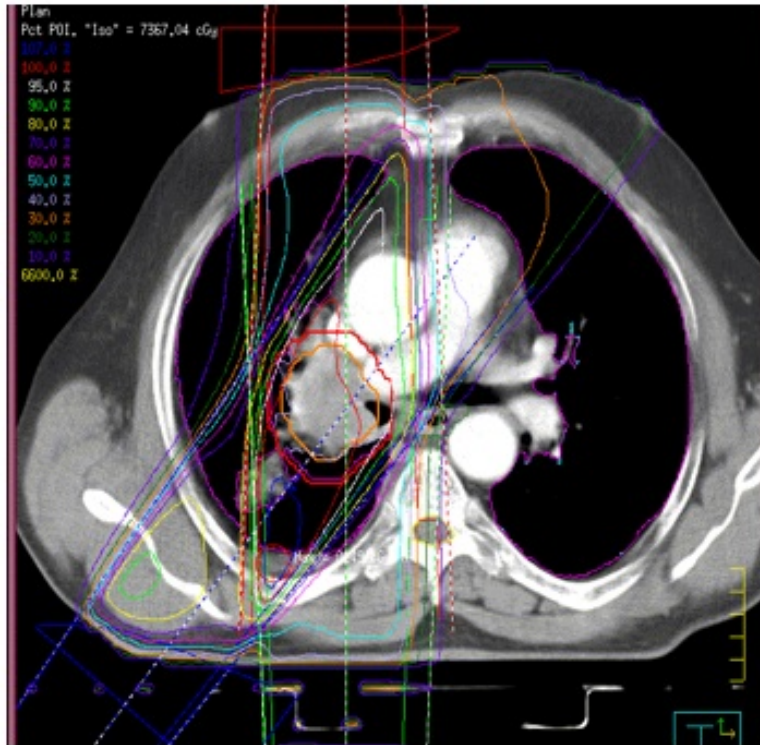


Abbildung 4.6: Planungs-CT eines Patienten mit einem rechts-zentralen NSCLC, transversale Schicht in Höhe der Trachealbifurkation. Konventionelle Bestrahlungsplanung mit drei irregulären Feldern von ap (rot), pa (grün) und dorsolateral rechts (blau). Darstellung von Isodosen (z.B. grüne 90%-Isodose, Legende oben links) und Zielvolumina (das mittels source-to-background-Algorithmus konturierte GTV (orange) den Primärtumor umschließend).

4.2.4 Normalgewebstoxizität

Ziel der Bestrahlungsplanung ist es, mit hohen Strahlendosen den Tumor zu vernichten, dabei aber das umliegende Normalgewebe optimal zu schonen. Im Thorax zählt vor allem die Lunge zu den strahlenempfindlichen Organen, aber auch an Ösophagus, Myelon und Herz kann es durch zu hohe Strahlendosen zu erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen kommen.

Lunge

Bei der Bestrahlung des Thorax stellt die Lunge bei den meisten Patienten das dosislimitierende Organ dar. Dabei reagiert das gesunde Lungengewebe auf hohe Strahlendosen in Form von Pneumonitis und

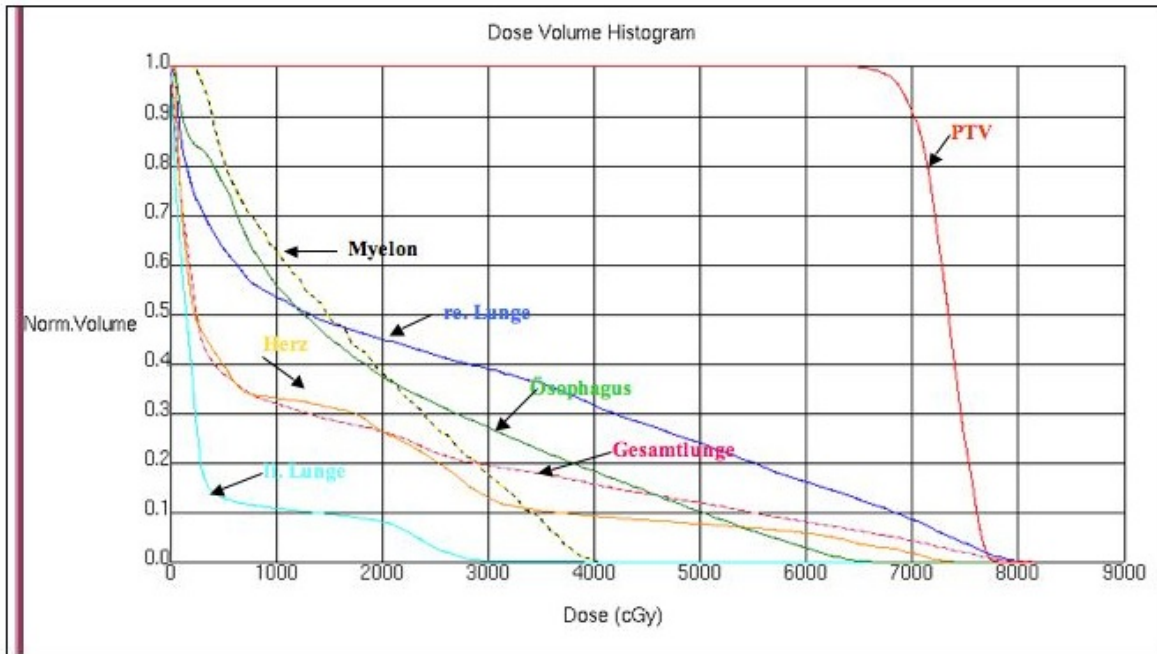


Abbildung 4.7: Dosis-Volumen-Histogramm mit Darstellung des PTV sowie relevanter Risikoorgane. Ablesbar sind u.a. die V20 der Gesamtlunge (ca. 26%) und das Maximum im Myelon (ca. 40 Gy).

Fibrose. Die Pneumonitis stellt eine akute, entzündliche Reaktion der Lunge auf die Bestrahlung dar. Sie äußert sich klinisch in niedrigen Stadien durch trockenen Husten und Dyspnoe. In schwereren Fällen wird der Einsatz einer Sauerstofftherapie nötig, im Extremfall kann die radiogene Pneumonitis zu einer respiratorischen Insuffizienz und zum Tod führen. Klinisch inapparent entwickelt sie sich bei fast allen im Thoraxbereich bestrahlten Patienten. Das Auftreten schwerer interstitieller Entzündungen korreliert dagegen gut mit der mean lung dose sowie der V20 [Marks 2002 (30)]. Die Pneumonitis als akute Reaktion ist prinzipiell reversibel. Dagegen stellt die Fibrose einen irreversiblen Endzustand dar. Sie kann als restriktive Lungenerkrankung je nach Ausprägungsgrad mit einer massiven Einschränkung der Lungenfunktion einhergehen. Radiologisch präsentiert sich die Fibrose durch eine interstitielle Zeichenvermehrung.

rung, der Röntgenbefund steht jedoch häufig nicht in Korrelation zum klinischen Erscheinungsbild. Die einzige bisher bekannte Pneumonitis- und Fibroseprophylaxe besteht in der Beschränkung der Strahlenexposition auf ein Minimum des gesunden Lungengewebes bzw. in der Bestrahlung von größeren Lungenanteilen mit niedrigeren Dosen.

Ösophagus

Der Ösophagus ist natürlicherweise vor allem bei zentral gelegenen Bronchialkarzinomen einer erheblichen Strahlendosis ausgesetzt. Daher stellt die akute Ösophagitis eine der häufigsten therapiebegleitenden Nebenwirkungen dar. Klinisch äußert sie sich mit Schluckbeschwerden, die auf eine Mukositis und Dyskinesie des Ösophagus zurückzuführen sind. Häufig treten diese Symptome in der dritten Woche unter konventionell fraktionierter Radiotherapie auf, wenn eine mittlere Gesamtdosis von 30 Gy appliziert wurde [Sasso et al. 2005 (31)]. Durch Strahlentherapie bedingte Spätfolgen an Ösophagus sind Stenosen und Strikturen, die eine parenterale Ernährung zur Folge haben. Hierdurch sind die Patienten in ihrer Lebensqualität oft erheblich beeinträchtigt [Coia et al. 1995 (32)].

Myelon

Eine weitere mögliche Komplikation in der Bestrahlung von Bronchialkarzinomen stellt die radiogene Myelitis dar. Diese kann sich Monate bis Jahre nach der Strahlentherapie entwickeln und führt zu einem kompletten Querschnitt ab Höhe der Läsion. Daher ist von entscheidender Bedeutung, dass die Maximaldosis an jedem Punkt des Rückenmarks unter der biologischen Toleranzdosis von Nervengewebe liegt. In der Literatur sind Dosen von 55 Gy als tolerabel beschrieben worden [Hermann et al. 1997 (33)]. Wegen der schwerwiegenden Folgeerscheinungen wird diese maximale Dosisgrenze in der Regel jedoch nicht ausgereizt. Allgemein wird ein Dosismaximum von 45-48 Gy im Myelon nicht überschritten.

Herz

Durch Strahlentherapie bedingte kardiale Nebenwirkungen können bei Überschreitung der Herztoleranzdosis auftreten. Die mittlere Herzdosis sollte 40 Gy nicht überschreiten und maximal ein Drittel des Herzens sollte eine Dosis von mehr als 60 Gy erhalten. Die mögliche Schädigung manifestiert sich vor allem an den Koronargefäßen mit der Folge eines erhöhten Infarkttrisikos [Stewart et al. 1995 (34)].

Hämatotoxizität

Vollständigerweise soll hier noch die Hämatotoxizität erwähnt werden. Diese spielt im Rahmen einer alleinigen Strahlentherapie eine untergeordnete Rolle. Bei der kombinierten Radiochemotherapie verstärkt die Bestrahlung des Knochenmarks (vor allem im Bereich der Brustwirbelsäule) jedoch die ohnehin hämatotoxische Wirkung der Chemotherapeutika. Problematisch gestalten sich vor allem ausgeprägte Leukozytopenien. Diese sind mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden und führen nicht selten zur Unterbrechung der Therapie.

4.3 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

4.3.1 Einführung

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit ^{18}F -Fluoro-Desoxyglukose (FDG) ist eine Methode zur funktionellen Darstellung der Stoffwechselaktivität verschiedener Gewebe. Da viele maligne Tumoren einen erhöhten Glukosebedarf aufweisen, spielt die PET-Untersuchung mit ^{18}F -FDG eine zunehmende Rolle in der onkologischen Diagnostik.

Prinzip

Die FDG-PET-Untersuchung ist eine nichtinvasive Darstellungsmethode, die auf dem Prinzip der zeitgleichen Detektion von Photonen in zwei genau gegenüberliegenden Detektoren basiert (Vernichtungsstrahlung). Diese Vernichtungsstrahlung entsteht, wenn es zu einem Zusammentreffen von Positron und Elektron kommt. Positronen werden von protonenreichen, instabilen Isotopen emittiert. Solche radioaktiven Isotope werden in einem Zyklotron hergestellt und besitzen in der Regel sehr kurze Halbwertszeiten. Nach ihrer Herstellung werden sie an ein Trägermolekül gekoppelt. Der so entstandene Tracer wird den Patienten intravenös injiziert. Aufgrund der Instabilität des Isotops kommt es zum permanenten Kernzerfall und zur Emission von Positronen. Das Positron vereint sich im Körper des Patienten mit einem Elektron. Hierbei kommt es zur Bildung zweier hochenergetischer Photonen (Gammastrahlung) mit einer Energie von 511 keV, die in einem Winkel von 180 Grad zueinander ausgesandt werden (Vernichtungsstrahlung). Der PET-Scanner ist aus einer Vielzahl ringförmig um den Patienten angeordneter Szintillati-

onsdetektoren zusammengesetzt. Trifft die Vernichtungsstrahlung zeitgleich auf zwei gegenüberliegende Detektoren, so lässt dies Rückschlüsse auf den Ort der Entstehung der Vernichtungsstrahlung im Körper des Patienten zu. Aus der Summe dieser Ereignisse lässt sich schließlich die Verteilung des Radionuklids im Körper berechnen und in Schnittbildern graphisch darstellen.

¹⁸F-FDG

Nach intravenöser Injektion verteilt sich ¹⁸F-FDG im Körper wie Glukose. Der Tracer wird über die Glukosetransporter (GLUT-1 bis GLUT-5) in die Zellen aufgenommen. Dabei erfolgt die Verteilung entsprechend dem Glukosebedarf der jeweiligen Zellen. Hohe Konzentrationen lassen sich vor allem im Gehirn und im Herzmuskel nachweisen. Da Tumoren eine hohe Stoffwechselaktivität aufweisen, kommt es hier ebenfalls zur Anreicherung. Nach Aufnahme in die Zelle wird ¹⁸F-FDG durch die Hexokinase zu ¹⁸F-FDG-Phosphat phosphoryliert. Während normale Glukose weiter verstoffwechselt wird, findet bei dem phosphorylierten ¹⁸F-FDG keine weitere Umwandlung statt, so dass der Tracer in der Zelle gefangen bleibt (trapping). Ausgeschieden wird ¹⁸F-FDG im Wesentlichen über die Nieren. Problematisch gestaltet sich bisweilen die Anreicherung im glatten und quergestreiften Muskelgewebe sowie im braunen Fettgewebe. Ersteres kann durch entsprechende ruhige, warme Lagerung im Zeitraum zwischen Injektion und Akquisition sowie durch die Gabe von Medikamenten zur Hemmung der Darmperistaltik positiv beeinflusst werden.

4.3.2 PET in der Diagnostik des NSCLC

Die Wertigkeit der FDG-PET-Untersuchung in der prätherapeutischen Diagnostik des NSCLC ist unumstritten. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Ergebnisse veröffentlicht, welche die Überlegenheit der FDG-PET-Diagnostik gegenüber allen anderen nicht-invasiven Verfahren zeigte. Insbesondere hinsichtlich der Beurteilung befallener mediastinaler Lymphknoten weist die FDG-PET im Vergleich zur Computertomographie eine signifikant höhere Sensitivität und Spezifität auf. Berücksichtigt man, dass das Stadium der Tumorerkrankung eng mit der gewählten Therapie korreliert, so wird die Wichtigkeit eines exakten Staging umso deutlicher.

Primärtumor

Ein Vorteil der FDG-PET-Untersuchung liegt in der Abklärung unklarer pulmonaler Rundherde (meist Zufallsbefunde in routinemässig durchgeführten Thorax-Röntgenuntersuchungen). Während die Bronchoskopie hier eine relativ niedrige Sensitivität von 65 % aufweist und die transbronchiale Biopsie mit einer Sensitivität von 79 % einhergeht, erreicht die FDG-PET eine Sensitivität von 96.8 %. Die Spezifität liegt bei 77.8 %. Falsch negative Ergebnisse kommen in erster Linie bei der Diagnostik sehr kleiner Tumoren vor. Falsch positive Ergebnisse sind unter anderem auf entzündlich verändertes Gewebe zurückzuführen [Baum et al. 2004 (35)].

Lymphknoten

Entscheidenden Vorteil bringt die FDG-PET im Staging mediastinaler Lymphknotenmetastasen. Die Computertomographie als am häufigsten benutzte nicht-invasive Methode weist hier eine sehr unbefriedigende diagnostische Genauigkeit auf. Die Radiological Diagnostik Oncology Group veröffentlichte Daten, bei denen die Sensitivität hinsichtlich der Beurteilung mediastinaler Lymphknoten beim lokal fortgeschrittenen NSCLC (N2 / N3) lediglich 75 % und die Spezifität 63 % betrug [Vansteenkiste 1998 (36)]. Wesentlich genauere Ergebnisse liefert hierzu die FDG-PET-Untersuchung. Daten aus diversen Studien erbrachten eine durchschnittliche Sensitivität von 84 % und eine mediane Spezifität von 89 % [Vansteenkiste 1998 (36), MacManus 2001 (37), Toloza 2003b (38), Mayor 2005 (39)]. Berücksichtigt man die Zahl falsch positiver Befunde in der CT, so wird die Überlegenheit der FDG-PET noch deutlicher. Bei durchschnittlich 30-40 % der CT-morphologisch vergrößerten Lymphknoten ließen sich nach histologischer Untersuchung keine Tumorzellen nachweisen [Baum 2004 (35)].

Fernmetastasen

Wesentlichen Beitrag leistet die FDG-PET auch in der Detektion von Fernmetastasen. Trotz komplettem prätherapeutischem Staging lassen sich bei bis zu 20 % der Patienten in der FDG-PET-Untersuchung vorher unbekannte Fernmetastasen nachweisen. Einige dieser Patienten weisen sogar multiple Metastasen auf [Mac Manus et al. 2001 (37)].

Diese Daten belegen die Relevanz der FDG-PET im Staging von NSCLC. Denn erst die exakte Beurtei-

lung des Stadiums der Tumorerkrankung ermöglicht es, den Patienten eine optimale Therapie zukommen zu lassen.

4.3.3 Technische Aspekte im Rahmen der Bestrahlungsplanung

In den letzten Jahren wurde in vielen Studien der mögliche Nutzen der FDG-PET im Rahmen der Bestrahlungsplanung beim NSCLC untersucht. Probleme ergeben sich hier aufgrund der Tatsache, dass die FDG-PET-Untersuchung Informationen mit begrenzter Bildschärfe und Auflösung liefert. Vor allem im Randbereich einer FDG-positiven Struktur beeinträchtigt diese Unschärfe die exakte Abgrenzbarkeit der wahren Kontur. Die jeweiligen Arbeitsgruppen nutzten verschiedene Ansätze, mit denen sie das Problem der Integration der FDG-PET-Information in die Definition des Zielvolumens zu lösen versuchten.

Die einfachste und daher am häufigsten verwendete Methode ist die visuelle Interpretation der FDG-PET-Daten durch einen erfahrenen Nuklearmediziner, der in Zusammenarbeit mit einem Strahlentherapeuten das Zielvolumen festlegt. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Festlegung eines absoluten Schwellwertes, welcher der automatischen Zielvolumenkonturierung zugrunde gelegt wird. Da bei diagnostischen Betrachtungen häufig ein SUV_{max} von 2.5 zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen verwendet wird, haben einige Autoren diesen Wert zur Zielvolumenkonturierung vorgeschlagen [Paulino et al. 2004 (40)].

Eine weitere Methode basiert auf den Messungen an FDG-gefüllten Kugelphantomen. Hieraus ergab sich der Vorschlag, einen bestimmten Prozentsatz (z.B. 40 % oder 50 %) der maximalen FDG-Anreicherung innerhalb einer Läsion als Schwellwert zu verwenden. Auch dieses Konzept des relativen Schwellwertes wurde in verschiedenen Studien evaluiert [Erdi et al. 1997 (41), Giraud et al. 2002 (42), Ciernik et al. 2003 (43), Bradley et al. 2004 (44)].

Sowohl die Methode der Festlegung eines absoluten Schwellwertes, als auch das Konzept der relativen Schwellwertbestimmung, ist kritisch zu hinterfragen. Die beiden Methoden berücksichtigen nämlich weder die physiologisch heterogene Verteilung der FDG im Thorax, noch die Inhomogenität der FDG-Aufnahme innerhalb des Tumors selbst.

Um diese Fehlerquelle zu minimieren wurde eine kontrastorientierte Berechnung des Schwellwertes, welche die Höhe der Hintergrundaktivität berücksichtigt, vorgeschlagen. Dieser sogenannte Source/Background-Algorithmus wurde in verschiedenen Arbeitsgruppen wiederum mittels Phantommessungen erarbeitet [Daisne et al. 2003 (45), Nestle et al. 2005 (46), Nestle et al. 2006 (47)].

In einer Vergleichsstudie wurden anhand der Primärtumoren von 25 Patienten diese 4 beschriebenen Methoden verglichen [Nestle et al. 2005 (46)]. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der resultierenden Zielvolumina. Die besten Ergebnisse zeigten hier die Source/Background-Methode sowie die visuelle Methode der Konturdefinition.

4.3.4 Nutzen der PET im Rahmen der Bestrahlungsplanung

Unabhängig von der jeweils gewählten Methode der FDG-PET-basierten Konturierung von Zielvolumina zeigte sich in allen oben erwähnten Studien, dass die Integration der FDG-PET in die Bestrahlungsplanung zu erheblichen Größenänderungen der Zielvolumina führt. Dabei ergaben sich sowohl Verkleinerungen als auch Vergrößerungen der Zielvolumina. Ersteres ist durch den Ausschluss FDG-PET negativer Regionen zu erklären, letzteres durch den Einschluss von malignem Gewebe, welches erst durch die FDG-PET-Untersuchung detektiert wurde. Die im Vergleich zur CT höhere diagnostische Genauigkeit der FDG-PET (s. Kapitel 4.3.2) liegt letztlich allen Zielvolumenänderungen zugrunde. Wesentlichen Beitrag liefert sie aber in erster Linie in der Differenzierung des Primärtumors von Atelektasen und im mediastinalen Lymphknotenstaging.

Differenzierung Tumor-Atelektase

CT-morphologisch ist die Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und Atelektase meist nicht zuverlässig möglich. In der konventionellen, CT-gestützten Bestrahlungsplanung wird daher der ganze Bereich mit in das Zielvolumen eingeschlossen. Inzwischen wurde nachgewiesen, dass die FDG-PET hinsichtlich der Abgrenzung von Atelektasen einen wesentlichen Beitrag in der Bestrahlungsplanung leisten könnte [Nestle et al. 1999b (48)]. Leider stehen bis heute keine histologischen Daten über die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET hinsichtlich der Beurteilung von atelektatischem Gewebe zur

Verfügung. Falsch negative Befunde sind allerdings aus pathophysiologischer Sicht betrachtet eher unwahrscheinlich. So gibt es keinen Grund zur Annahme, dass tumoröses Gewebe durch die Nähe zu einer Atelektase einen andersartigen Glukosestoffwechsel aufweisen sollte. Daraus lässt sich schließen, dass die Wahrscheinlichkeit eines falsch negativen FDG-PET-Ergebnisses innerhalb einer Atelektase genauso klein ist wie die Wahrscheinlichkeit einer unerkannten Infiltration des benachbarten Normalgewebes. Falsch positive Ergebnisse sind durch inflammatorische Veränderungen innerhalb einer Atelektase zu erwarten [Bakheet et al. 2000 (49)]. Hier liefert die FDG-PET-Untersuchung im Vergleich zur CT keine weitere Aussagekraft.

Mediastinale Lymphknoten

Wie oben bereits näher erläutert weist die FDG-PET eine hohe diagnostische Genauigkeit im Staging von Lymphknotenmetastasen auf. Da das Konzept der ENI zunehmend in Frage gestellt wird und nur die nachweisbar metastatisch veränderten Lymphknoten ins Zielvolumen eingeschlossen werden sollen, ist eine exakte Diagnostik essentiell. Der mögliche Beitrag, den die FDG-PET-Untersuchung auf die Größe der Zielvolumina liefern kann, wird hier als noch wesentlicher eingeschätzt als im Bereich des Primärtumors. Allerdings gilt es zu berücksichtigen, dass auch die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET limitiert ist. Man schätzt das verbleibende a-priori-Risiko, metastatisch befallene Lymphknoten nicht zu detektieren, auf 6 - 13 % [Hellwig 2009 (50)].

Hinsichtlich des Umgangs mit diesem Restrisiko existieren verschiedene Konzepte. Eine relativ sichere Lösung scheint die Applikation einer zusätzlichen Chemotherapie darzustellen. Weiterhin ist festgestellt worden, dass Lymphknoten, die nicht in das Zielvolumen eingeschlossen wurden, aufgrund ihrer anatomischen Lage häufig trotzdem relevante Strahlendosen erhalten. Diese sind ausreichend zur Vernichtung mikroskopischer Tumorzellnester [McGibney et al. 2003 (51), Jeremic 2004 (52)].

Es scheint sinnvoll, die vollständige anatomische UICC / AJCC-Lymphknotenstation, in der ein FDG-positiver Lymphknoten detektiert wurde, in das CTV einzuschließen (als Alternative zur Konturierung lediglich des FDG-PET-positiven Lymphknotens im Sinne einer involved-node-Bestrahlung). Dieser Ansatz wurde auch in der bisher einzigen Studie gewählt, der eine FDG-PET-basierte Bestrahlungsplanung zugrunde lag. Lediglich einer der 44 Patienten, die eine alleinige hochdosierte Bestrahlung erhielten,

entwickelte einen Tumorprogress in einem Lymphknoten, der nicht im GTV eingeschlossen war [De Ruyscher et al. 2005 (53)].

Für die FDG-PET-basierte Bestrahlungsplanung sprechen neben den genannten Faktoren noch weitere. So zeigte sich in Planungsstudien, dass die von verschiedenen Strahlentherapeuten anhand der CT-Datensätze konturierten Zielvolumina teilweise erheblich voneinander abwichen. Dieses als „interobserver-variability“ bezeichnete Phänomen kann durch die Einbeziehung der FDG-PET in die Bestrahlungsplanung deutlich reduziert werden [Caldwell et al. 2001 (54), Fox et al. 2005 (55)].

Darüber hinaus beinhaltet die FDG-PET-Untersuchung wertvolle Informationen über die Atemverschieblichkeit von Tumoren. Wie oben dargestellt wird das GTV nach Festlegung um einen Sicherheitsraum zum CTV und anschließend zum PTV erweitert. Das PTV berücksichtigt dabei die physikalisch-technischen sowie die medizinischen Unsicherheiten, zu denen die Verschiebung des Tumors bei Atembewegungen gerechnet wird. Das durch die Verschiebung entstehende Volumen wird auch als „internal target volume“ (ITV) bezeichnet. Das bisherige Standardverfahren, nach dem das ITV definiert wurde, basierte auf Populationsmessungen und bestand in der Erweiterung des CTV um einen Sicherheitsraum von 0.5 - 1.5 cm [Ekberg et al. (56), Senan et al. 2004 (57)]. Dieses Verfahren hat allerdings mehrere Nachteile. So ist das Ausmaß der Atemverschieblichkeit des Tumors sehr von dessen Lokalisation im Thorax abhängig. Dieser Tatsache wird nur ungenügend Rechnung getragen. Zum anderen birgt dieses Verfahren die Gefahr des „geographical miss“, der räumlichen Verfehlung des Tumors. In der Definition des ITV könnte die FDG-PET-Untersuchung einen wertvollen Beitrag liefern. Während die CT-Untersuchung lediglich eine Momentaufnahme des Tumors darstellt, werden in der FDG-PET-Untersuchung die Daten über mehrere Minuten akquiriert. Dadurch wird der Tumor über alle Atemphasen hinweg aufgenommen. In einer Phantomstudie mit FDG gefüllten Kugeln konnte gezeigt werden, dass die FDG-PET das errechnete „ideale ITV“ signifikant besser widerspiegelt als die CT [Caldwell et al. 2003 (58)]. Dies könnte sich möglicherweise vorteilhaft auf die Bestrahlungsplanung auswirken, die klinische Anwendung muss allerdings erst noch überprüft werden.

Das die FDG-PET im Rahmen der Bestrahlungsplanung in Zukunft eine wesentliche Rolle spielen könnte, ist heute unumstritten. Die Radiotherapy Oncology Group (RTOG) diskutiert die Integration der FDG-

PET in den Planungsprozess bereits als Standardmethode der Zukunft [Chapman et al. 2003 (59)].

4.4 Studienziel

In dieser prospektiven klinischen Studie wurde der Einsatz der FDG-PET-basierten Bestrahlungsplanung bei Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen, inoperablen Stadium evaluiert. Hierbei wurde in erster Linie die Sicherheit dieses Vorgehens überprüft, die anhand der Rate mediastinaler Progressionen außerhalb des PTV beurteilt wurde. Weiterhin wurden Daten zur erreichbaren Dosisescalation erhoben, sowie eine Analyse der dabei auftretenden Normalgewebstoxizitäten durchgeführt.

Kapitel 5

Material und Methoden

Der im Folgenden beschriebene Studienaufbau wurde in Zusammenarbeit der Klinik für Nuklearmedizin, der Klinik für Radioonkologie und der Klinik für Innere Medizin V (Pneumologie) der Universität des Saarlandes festgelegt. Es wurde ein Antrag bei der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes gestellt, der am 28.11.2005 ein positives Votum erhielt. Die Patientenrekrutierung startete im Dezember 2005, der letzte Patient wurde im April 2008 in die Studie eingeschlossen. Die Beobachtungsphase dieser Auswertung endete am 21.08.2009.

5.1 Patientenkollektiv

5.1.1 Einschlusskriterien

Untersucht wurden Patienten mit histologisch oder cytologisch gesichertem und CT-morphologisch nachweisbarem NSCLC im Stadium II-III. Alle Patienten waren nach interdisziplinärem Konsens inoperabel. Voraussetzung zur Studienteilnahme war neben einem Mindestalter von 18 Jahren die schriftliche Einwilligung der Patienten. Weitere Voraussetzungen waren ein Karnofsky-Index $>70\%$, eine FEV1 $>1\text{ l}$

bzw. >35 % des Sollwertes sowie ein komplettes Staging, das innerhalb von 6 Wochen abgeschlossen sein musste (CT-Thorax einschließlich Oberbauch, eine Bronchoskopie zur histologischen Sicherung der Tumorentität sowie eine Knochenszintigraphie und ein CT oder MRT des Schädels zum Ausschluss von Fernmetastasen).

5.1.2 Ausschlusskriterien

Primärer Ausschluss

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit neuroendokrinen Tumoren sowie reinen Bronchoalveolarzell-Karzinomen. Ebenso wurden Patienten in zu fortgeschrittenen Stadien ausgeschlossen. Dazu zählte das Vorhandensein von Fernmetastasen, von supraclaviculären Lymphknoten-Filiae, eines malignen Pleuraergusses sowie einer oberen Einflusstauung. Patienten mit Z.n. pulmonaler Tumorresektion durften an der Studie nicht teilnehmen. Aufgrund möglicher falsch positiver FDG-PET-Befunde wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung an einer floriden bronchopulmonalen Infektion mit mediastinaler Lymphknotenbeteiligung erkrankt waren, ausgeschlossen. Gleiches galt für Patienten mit entzündlich veränderten Lymphknoten im Rahmen von Pneumokoniosen. Um kein erhöhtes Risiko einzugehen, falsch negative FDG-PET-Befunde nach Induktionstherapie zu erhalten, stellte diese Therapieform ein Ausschlusskriterium dar [Nestle et al. 2006a (47)]. Weiterhin wurden Patienten mit Zweitmalignom aus der Studie ausgeschlossen. Hiervon ausgenommen waren Basaliome, die innerhalb eines Zeitraumes <2 Jahre vor Auftreten des NSCLC diagnostiziert wurden. Patienten, bei denen Komorbiditäten gegen die Applikation einer simultanen Chemotherapie sprachen, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter mussten vor Studieneinschluss einen β -HCG-Test zum definitiven Ausschluss einer Schwangerschaft durchführen. Die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie war nicht gestattet.

Sekundärer Ausschluss

Traten nach Studieneinschluss Kriterien auf, die nicht studienkonform waren, so führte dies zum sekundären Ausschluss des Patienten. Mögliche Gründe waren die Detektion von unerwarteten Fernme-

tastasen in der FDG-PET-Untersuchung bzw. zu einem späteren Zeitpunkt unter Therapie. Zeigte sich bei der Konturierung des Zielvolumens, dass ein Fall nach unten genannten Kriterien nicht planbar war, so führte dies ebenfalls zum sekundären Ausschluss (z.B. minimale Gesamtdosis von 66.6 Gy aufgrund Überschreitung der Normalgewebstoxizität nicht applizierbar). Patienten, bei denen es unter Therapie zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder zum Auftreten von intolerablen Nebenwirkungen kam, die zu einer Änderung, Verzögerung oder sogar zum Abbruch der Therapie führten, wurden weiter beobachtet und in der Überlebenszeitanalyse berücksichtigt, jedoch aus der Auswertung hinsichtlich des primären Endpunktes ausgeschlossen. Sekundär ausgeschlossen wurden weiterhin Patienten, die den Wunsch nach Beendigung der Teilnahme an der Studie äußerten.

5.2 Prätherapeutisches Vorgehen

5.2.1 Planungs-CT

Das Planungs-CT wurde an einem Elscint *TWINFLASH^R* CT (Philips Medical System, Best, The Netherlands) angefertigt. Es wurde in üblicher Technik als Spiral-CT in Atemmittellage mit intravenös verabreichtem Kontrastmittel durchgeführt (5 mm Schichtdicke, 512 x 512 Pixel à 0.98 mm). Die Patienten wurden hierzu in Bestrahlungsposition (mittels Kopfschale, Armauflage und Knierolle) auf dem Planungsbrett gelagert. Mittels Raumlaser, Hautmarkierung und Fotodokumentation wurde eine zum Zeitpunkt des Thorax-PET und der einzelnen Strahlentherapiefraktionen exakt reproduzierbare Lagerung gewährleistet.

5.2.2 PET

Alle Patienten erhielten sowohl ein diagnostisches Ganzkörper-PET als auch ein Thorax-PET in Bestrahlungsposition. Wurde bei einem Patienten bereits im Vorfeld ein diagnostisches FDG-PET durchgeführt, so wurde auf eine erneute Ganzkörper-Akquisition verzichtet. Alle Untersuchungen wurden an einem CTI/Siemens *ECATART^R* PET-Scanner (Erlangen, Germany) durchgeführt. Zur Untersuchung mussten die Patienten nüchtern erscheinen (Blutzucker <150 mg/dl). Ihnen wurde 250 - 300 MBq ¹⁸F-Fluoro-Desoxyglucose sowie eine Ampulle Lasix und Buscopan zur Hemmung der Darmaktivität in-

travenös injiziert. Anschließend hielten sich die Patienten bis zum Beginn der Akquisition in ruhiger, warmer Umgebung auf. Hierdurch sollte die FDG-Aufnahme in Muskelzellen auf ein Minimum reduziert werden. Mit der Ganzkörper-Akquisition wurde 90 min p.i. begonnen. Vorausgehende Transmissionsmessungen mit ^{137}Cs -Photonen dienten der Schwächungskorrektur. Es fand eine iterative Rekonstruktion der Daten in 128 x 128 Pixel von 5 mm statt. Anschließend erfolgte 160 min p.i. die Akquisition des Thorax in Bestrahlungsposition. Hierbei wurde auf die exakte Repositionierung größten Wert gelegt. Im Studienprotokoll war eine Zeitspanne von maximal zwei Wochen zwischen Planungs-CT und FDG-PET-Untersuchung vorgesehen. In der Praxis wurden die beiden Untersuchungen bei fast allen Patienten am selben Tag durchgeführt. Die Befunde sowohl des Ganzkörper- als auch des Thorax-PET wurden gesondert schriftlich festgehalten. Gemessen wurde der SUV_{max} des Primärtumors. Außerdem wurden alle FDG-positiven Lymphknoten nach den anatomischen Kriterien der AJCC-Einteilung (AJCC-LK-Stationen) den entsprechenden Lymphknotenstationen zugeordnet. Zeigten sich Abweichungen zwischen dem Ganzkörper-PET und dem später akquirierten Thorax-PET Befund, so wurden diese schriftlich hervorgehoben.

5.2.3 Koregistrierung PET/CT

Die Koregistrierung von Thorax-PET und Planungs-CT wurde an der Hermes-Workstation (*NuclearDiagnostics^R*) vorgenommen. Anschließend wurden die Daten zu einem Bestrahlungsplanungssystem (Philips Medical System, *Pinnacle^R*, Best, The Netherlands) transferiert. Hierbei wurden die in der FDG-PET-Untersuchung in Voxel gemessenen Aktivitäten (Einheit: kBq/ml) in Intensitätswerte umgewandelt. Außerdem wurde die Auflösung von 128 x 128 Pixel in 512 x 512 Pixel geändert. Als Schwellwert zur Abgrenzung zwischen FDG-PET-positivem Tumorgewebe und Normalgewebe wurde der in Homburg entwickelte S/B-Algorithmus angewandt. Dieser wurde mithilfe von Messungen an einem Kugelphantom mit Kugeln unterschiedlich großer Volumina etabliert. Der Schwellwert zur automatischen Tumervolumenkonturierung setzt sich hierbei aus der Intensität des Tumors und der Hintergrundintensität zusammen [Nestle et al. 2006b (60)]:

$$I_{\text{threshold}} = (0.15 \times I_{\text{mean}}) + I_{\text{background}}$$

I_{mean} bezeichnet die mittlere Intensität aller Pixel in der Tumorregion, die von der 70%- I_{max} Isokontur umschlossen werden. $I_{\text{background}}$ wurde wie folgt bestimmt: Zuerst wurde das um den Tumor liegende Normalgewebe betrachtet, wobei die Struktur mit der höchsten ^{18}F -FDG Anreicherung nach visuellem Vergleich identifiziert wurde. Dann wurde in diese Region ein ROI (region of interest) gelegt. Der mittlere SUV dieser ROI wurde gemessen und als $I_{\text{background}}$ verwendet. Nach Messung dieser beiden Parameter wurde der Wert für die Intensitätsschwelle berechnet, welcher der automatischen Tumorkonturierung zugrunde gelegt wurde. Wir verwendeten diesen Algorithmus, da er sich hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich mit alternativen Methoden zur FDG-PET-basierten Konturierung des GTV überlegen zeigte [Nestle et al. 2005 (46); s. Kapitel 4.3.3).

5.2.4 Zielvolumendefinition

Gross tumor volume (GTV)

Primärtumor

Die Konturierung erfolgte durch einen Facharzt für Strahlentherapie am Planungs-CT unter Zuhilfenahme des koregistrierten PET-CT. Hierbei wurden sowohl das Weichteil- als auch das Lungenfenster sowie weitere vorliegende klinische Befunde (wie z.B. die bronchoskopisch dargestellte Tumorausdehnung) berücksichtigt. Die FDG-PET-Information aus dem koregistrierten Datensatz bildete die wesentliche Grundlage hinsichtlich der Konturierung des GTV des Primärtumors. Das mithilfe des S/B-Algorithmus automatisch konturierte PET-GTV wurde in seiner Beziehung zur CT-morphologisch fassbaren Tumorausdehnung auf Plausibilität überprüft und ggf. etwas modifiziert.

Lymphknoten

Im Bereich der mediastinalen Lymphknoten wurde keine GTV-Konturierung im engeren Sinne durchgeführt. Hier erfolgte die direkte Festlegung des CTV (s.unten).

Clinical target volume (CTV)

CTV-Primärtumor

Das CTV des Primärtumors ist wie folgt definiert: CTV-Primärtumor = GTV-Primärtumor + 2 mm in alle

Raumrichtungen. Die Expansion um 2 mm erfolgte automatisch am Bestrahlungsplanungssystem.

CTV-Lymphknoten

Die Festlegung des CTV-Lymphknoten erfolgte am Planungs-CT. Auch hier lieferte das koregistrierte PET-CT die wesentliche diagnostische Grundlage. Es wurde wie folgt vorgegangen: War ein Lymphknoten FDG-PET-positiv und CT-morphologisch vergrößert darstellbar, so wurde die vollständige anatomische Lymphknotenstation nach AJCC als CTV definiert. War ein Lymphknoten FDG-PET-positiv aber in der CT nicht darstellbar, so wurde ebenfalls von einem tumorösen Befall ausgegangen, und auch hier wurde die gesamte Lymphknotenstation ins CTV eingeschlossen. Lymphknoten, die zwar im CT vergrößert dargestellt, aber FDG-PET-negativ waren, wurden dagegen nicht ins CTV eingeschlossen. Bei Befall mehrerer Lymphknoten in unterschiedlichen Regionen wurden diese einzeln konturiert und schließlich zu einem gemeinsamen LK-CTV kombiniert.

Planning target volume (PTV)

Da die FDG-PET-Untersuchung die Daten über ca. 20 min akquiriert, wird der Primärtumor über alle Atemphasen hinweg aufgenommen. Das PET-GTV, welches wesentlichen Einfluss auf die GTV-Konturierung durch den Strahlentherapeuten hatte, beinhaltet somit schon die Atemverschieblichkeit des Tumors. Hinsichtlich der Lymphknoten-Konturierung erfolgte bereits ebenfalls eine Erweiterung, indem nicht einzelne Lymphknoten, sondern gesamte Lymphknotenstationen ins CTV eingeschlossen wurden. Daher wurde für die Festlegung des PTV in dieser Studie das jeweilige CTV lediglich um einen Saum von 5 mm in alle Raumrichtungen erweitert. Dies scheint ausreichend, um die verbleibenden physikalisch-technischen Unsicherheiten auszugleichen.

Als letzter Schritt wurde das PTV des Primärtumors und das PTV der Lymphknoten zu einem Gesamt-PTV vereint.

5.3 Therapie

5.3.1 Strahlentherapie

Die Bestrahlungsplanung wurde 3-D konformal durchgeführt, hinsichtlich der Feldverteilung wurden keine Vorgaben gemacht. Es wurden folgende Dosisspezifikationen eingehalten: ICRU 50, Referenzpunkt an repräsentativer Stelle des Zielvolumens. Die 90 % Isodose musste das PTV umschließen. Angestrebt wurde nach den ICRU-Kriterien eine Minimaldosis von 95 % sowie eine Maximaldosis von 107 % im Zielvolumen. Im Folgenden sind die oberen Grenzwerte für die Normalgewebsbelastungen aufgezählt:

- Lunge: V20 <35 % (der gesamten Lunge)
- Ösophagus: V55 <30 % (des gesamten Ösophagus); mittlere Dosis <34 Gy
- Myelon: maximale Punktdosis <45 Gy
- Herz: mittlere Dosis <40 Gy
- Leber: halbe Leber <35 Gy; gesamte Leber <40 Gy

Für jeden Patienten wurden die Dosisbelastungen der einzelnen Organe berechnet und schriftlich dokumentiert. Die Bestrahlung erfolgte mit einer Gesamtdosis zwischen 66.6 Gy und 73.8 Gy. Die individuell festgelegte Gesamtdosis richtete sich nach der jeweiligen Planbarkeit unter Einhaltung der oben genannten Normalgewebsbelastungen. Es wurde an 5 Tagen der Woche mit einer täglich applizierten Dosis von 1.8 Gy bestrahlt.

5.3.2 Chemotherapie

Alle Patienten erhielten eine aus 2 Zyklen bestehende simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin ($20\text{mg}/\text{m}^2$) i.v. an den Tagen 1-4 und 29-32) und Vinorelbin ($15\text{mg}/\text{kgKG}$ i.v. an den Tagen 1, 8, 29 und 36). Da die Chemotherapie nicht zu den untersuchenden Variablen der Studie zählte und Carboplatin vergleichbare Wirksamkeit besitzt, wurde diese Substanz anstelle Cisplatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt. Unter der Therapie erfolgten regelmäßig Laborkontrollen. Hierbei war in erster Linie der Nadir der jeweiligen Blutzellreihen von Interesse.

5.4 Nachsorge

Neben den in den Kliniken gängigen Kontrolluntersuchungen fanden alle 3 Monate Nachsorgeuntersuchungen statt (gerechnet ab dem letzten Bestrahlungstag). Hierzu erhielten die Patienten jeweils ein CT-Thorax mit Kontrastmittel. Dieses wurde zu den einzelnen Zeitpunkten hinsichtlich der Ausdehnung des Primärtumors sowie der infield und outfield Lymphknoten beurteilt. Zur Beurteilung des Tumoransprechens wurden die WHO-Kriterien zugrunde gelegt (s. Anhang, Tabelle 8.3) Ebenso wurde das Auftreten von Fernmetastasen sowie deren Lokalisation dokumentiert. Erhielt der Patient eine second line Radio- oder Chemotherapie, so wurde dies festgehalten. Die Patienten wurden zudem klinisch untersucht, und es wurden Daten zur Beurteilung der Normalgewebstoxizitäten erhoben. Die Schweregradeinteilung der Akutnebenwirkungen wurde nach den CTCAE-Kriterien (s. Anhang, Tabelle 8.1) klassifiziert. Die Einteilung des Fibrosegrades erfolgte nach den RTOG/EORTC-Kriterien (s. Anhang, Tabelle 8.2).

5.5 Endpunkte

5.5.1 Primärer Endpunkt

6 Monate nach Abschluss der kombinierten Radiochemotherapie wurde die Inzidenz an isolierten outfield Rezidiven beurteilt. Dabei galt als isoliertes outfield Rezidiv jedes mediastinale Tumorwachstum, das außerhalb des PTV auftrat, bei gleichzeitig unverändertem bzw. rückläufigem Tumorverhalten innerhalb des PTV.

5.5.2 Sekundärer Endpunkt

Wir führten eine Analyse der Ergebnisse hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens sowie hinsichtlich des Gesamtüberlebens aller Studienpatienten durch. Außerdem wurden die Daten zur Normalgewebstoxizität ausgewertet. Hierbei standen die Inzidenzen an den therapieinduzierten Nebenwirkungen Ösophagitis, Pneumonitis und Fibrose im Mittelpunkt des Interesses. Ziel war eine Vergleichsanalyse zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungen der von uns angewandten hochdosierten Radiochemotherapie mit Daten aus der Literatur, die Ergebnisse nach konventioneller Therapie zeigten.

5.6 Statistik

Die Größe des Untersuchungskollektivs wurde so festgelegt, dass im Falle des Auftretens eines isolierten outfield Rezidivs bei einem Patienten, die Auftrittswahrscheinlichkeit im Gesamtkollektiv unterhalb 12.7 % liegt (obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls). 23 Patienten sind ausreichend, um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können.

Dass progressionsfreie Überleben (definiert als Zeit zwischen Studieneinschluss und Tumorprogress, Relapse oder Tod jeglicher Ursache) und das Gesamtüberleben (definiert als Zeit zwischen Studieneinschluss und Tod jeglicher Ursache) wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Es wurde jeweils der Median (mit 95 % KI) sowie das 2-Jahres-Überleben angegeben.

Kapitel 6

Ergebnisse

6.1 Patientenkollektiv

6.1.1 Gesamtkollektiv und Gründe für sekundären Ausschluss

Im Zeitraum zwischen Dezember 2005 und April 2008 wurden insgesamt 59 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hiervon mussten 27 Patienten aus folgenden Gründen sekundär ausgeschlossen werden: Bei 11 Patienten zeigte sich in der diagnostischen FDG-PET, die zeitgleich mit der FDG-PET zur Bestrahlungsplanung durchgeführt wurde, das Vorhandensein von Fernmetastasen. 3 Patienten wurden aufgrund von im Bestrahlungsplanungs-PET detektierter, vorher unbekannter supraklavikulärer Lymphknotenmetastasen ausgeschlossen. In einem Fall wurde ein zusätzlich vorliegendes Mamma-Carcinom diagnostiziert. Weitere 10 Patienten wurden im Rahmen der Bestrahlungsplanung ausgeschlossen. Hier war es aufgrund großer Zielvolumina nicht möglich, die im Studienprotokoll geforderte Minimaldosis von 66.6 Gy zu applizieren, ohne die oben aufgeführten Grenzen für die Dosisexposition der Normalgewebe zu überschreiten. Bei 2 Patienten führte die FDG-PET-Untersuchung zum Downstaging, so dass sich die Thoraxchirurgen nach Reevaluation zum primär operativen Vorgehen entschieden.

6.1.2 Patientencharakteristika

Es verblieben 32 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Das Kollektiv setzte sich aus 30 Männern und 2 Frauen zusammen. Zum Zeitpunkt der FDG-PET-Untersuchung lag das Durchschnittsalter bei 68 Jahren (Altersspanne 52 - 82 Jahre). Bei 18 Patienten (59 %) lag ein Stadium IIIB vor, 13 Patienten befanden sich im Tumorstadium IIIA (48 %) und 1 Patient im Stadium IIB. Histologisch war das Plattenepithelkarzinom mit 63 % am häufigsten vertreten, gefolgt vom Adenokarzinom mit 31 %. Lediglich jeweils 1 Patient litt an einem Großzelligen- bzw. nicht klassifiziertem NSCLC (entsprechend 3 %). Eine ausführliche Übersicht über die Patientencharakteristika gibt Tabelle 6.1.

Alle 32 Patienten erhielten eine simultane Radiochemotherapie. Diese wurde bei 27 Patienten protokollgemäß durchgeführt, bei 5 Patienten musste die Therapie im Verlauf geändert oder abgebrochen werden. Dies hatte folgende Gründe: Bei einem Patient war die Gabe des 2. Zyklus Chemotherapie aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion nicht möglich. Die hochdosierte Radiotherapie wurde bis zur geplanten Gesamtdosis verabreicht. In 4 Fällen wurde die Therapie vorzeitig beendet: Zwei Patienten verstarben innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen im septischen Kreislaufversagen bei bakterieller Pneumonie. Ein Patient (mit der Vorgeschichte eines Myokardinfarktes) entwickelte ein Lungenödem im Rahmen eines linksventrikulären Versagens, so dass die Radiotherapie bei 39.6 Gy beendet werden musste. Ein weiterer Patient wurde aufgrund seines schlechten Allgemeinzustands nur bis zu einer Gesamtdosis von 61.2 Gy bestrahlt.

6.2 Parameter der Strahlentherapie

Eine Übersicht über die wichtigsten strahlentherapeutischen Parameter geben die Tabellen 6.2 und 6.3 (alle Daten beziehen sich auf die prätherapeutische Planung).

Eine Dosisescalation über 66.6 Gy war bei 15 von 32 Patienten (47 %) möglich, in 10 Fällen (31 %) konnte die Maximaldosis von 73.8 Gy verabreicht werden. Die mittlere Dosisbelastung der Lunge lag bei 13.9 Gy (13.9 + 3.5), diejenige des Ösophagus bei 22.2 Gy (22.2 + 11.1). Folgende dosislimitierenden Organe verhinderten in der Studie eine Dosisescalation bis 73.8 Gy: Ösophagus (n=8), Lunge (n=7) und Rückenmark (n=7).

Patientencharakteristika Diagnosen	Gesamtkollektiv (n=32)
Alter – Jahre	
Median	68
Standardabweichung	8
Spannweite	52-82
Geschlecht – abs. (%)	
männlich	30 (94)
weiblich	2 (6)
Histologie – abs. (%)	
Plattenepithelkarzinom	20 (63)
Adenokarzinom	10 (31)
Großzelliges Karzinom	1 (3)
Nicht klassifizierte NSCLC	1 (3)
Tumorstadium – abs. (%)	
T1	0
T2	5 (16)
T3	11 (34)
T4	16 (50)
Lymphknotenstadium – abs. (%)	
N0	1 (3)
N1	5 (16)
N2	19 (59)
N3	7 (22)
UICC Stadium – abs. (%)	
Stadium IIA	0
Stadium IIB	1 (3)
Stadium IIIA	13 (41)
Stadium IIIB	18 (56)
Karnofsky Index – abs. (%)	
70	7 (22)
80	11 (34)
90	14 (44)
100	0
FEV_1 – %	
Median	64
Standardabweichung	13

Tabelle 6.1: Patientencharakteristika

Gesamtdosis	Anzahl Patienten
66.6 Gy	17 (15)
68.4 Gy	0
70.2 Gy	4 (4)
72.0 Gy	1 (1)
73.8 Gy	10 (8)

Tabelle 6.2: Applizierbare Gesamtdosis (Gesamtkollektiv n=32 Patienten)
Die Daten beziehen sich auf die prätherapeutische Planung. In Klammern ist die Anzahl der Patienten vermerkt, die bis zur geplanten Dosis bestrahlt werden konnten.

Lunge	
<i>V20_{Lunge}</i> (in %)	
Median (Standardabw.)	23.2 (6.8)
Mittlere Lungendosis (in Gy)	
Median (Standardabw.)	13.9 (3.5)
Ösophagus	
<i>V55_{Ösophagus}</i> (in %)	
Median (Standardabw.)	17.9 (16.4)
Mittlere Ösophagusdosis (in Gy)	
Median (Standardabw.)	22.2 (11.1)

Tabelle 6.3: Dosisbelastung einzelner Organe

6.3 Isolierte outfield Rezidive

Hinsichtlich des primären Endpunktes waren 23 Patienten auswertbar (27 protokollgemäß therapierte Patienten, von denen 2 Patienten vor Erreichen der Halbjahresnachsorge verstarben und 2 Patienten die Nachsorge ablehnten).

Innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapieende konnte CT-morphologisch bei einem von 23 Patienten ein isoliertes outfield Rezidiv diagnostiziert werden. Dieses war in einem infrakarinalen Lymphknoten lokalisiert. Nach sorgfältiger Recherche zeigte sich, dass sich dieser Lymphknoten in der initialen FDG-PET positiv darstellte, jedoch im Befund nicht erwähnt und daher fälschlicherweise nicht ins Zielvolumen (PTV) einbezogen wurde.

6.4 Tumoransprechen

28 der 32 Patienten erhielten nach Therapieabschluss mindestens eine Nachsorgeuntersuchung mit CT-Thorax. Ein Patient lehnte die Kontrolluntersuchungen ab, 2 Patienten sind während, ein Patient kurz nach Vollendung der Therapie verstorben, so dass hier keine Daten zu erheben waren.

Im Folgenden ist das jeweils beste Ansprechen auf die Therapie angegeben, späterer Tumorprogress wurde gesondert bewertet. In 4 Fällen (14 %) konnte eine komplette Remission erreicht werden, eine partielle Remission wurde bei 19 Patienten erzielt (68 %). Bei 4 Patienten (14 %) zeigte sich ein stabiles Tumorverhalten. Lediglich bei einem Patienten kam es 6 Wochen nach Beendigung der Therapie zum lokalen Tumorprogress.

6.5 Rezidivmusteranalyse

Bei 26 der 32 Patienten konnte eine Rezidivmusteranalyse durchgeführt werden.

Bis zum Ende der Beobachtungszeit blieben 12 Patienten rezidivfrei (von denen 4 ohne nachweisbaren Progress verstarben). 4 Patienten entwickelten ein Rezidiv im Bereich des Primärtumors, 2 weitere zeigten sowohl im Bereich des Primärtumors wie auch im Bereich der befallenen Lymphknoten (infield LK) ein erneutes Tumorwachstum. Bei einem Patienten konnte ein isoliertes Rezidiv im Bereich der infield Lymphknoten nachgewiesen werden. 7 Patienten entwickelten im Verlauf cerebrale (n=2), ossäre (n=1), adrenale (n=1), pulmonale (n=2) oder peritoneale (n=1) Fernmetastasen. Lediglich 2 dieser Patienten zeigten ein zusätzliches Rezidiv im Bereich des Primärtumors.

6.6 Überlebenszeiten

Die mediane Beobachtungsdauer aller 32 Patienten lag bei 27.2 Monaten (95 % KI, 21.4 - 33.1 Monate).

6.6.1 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde nach Kaplan-Meier berechnet und ist in Abbildung 6.1 dargestellt. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit aller 32 Patienten des intent-to-treat-Kollektivs wird

auf 11.0 Monate geschätzt (95 % KI 7.6 - 14.3 Monate). Nach 2 Jahren beträgt der berechnete Anteil der Patienten, die progressionsfrei bleiben, 24 %.

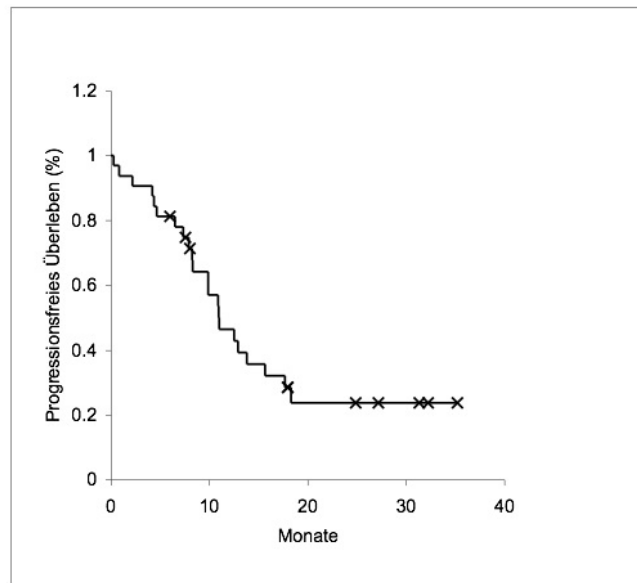


Abbildung 6.1: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier (in Monaten)

6.6.2 Gesamtüberleben

Die Überlebenszeit wurden ebenfalls nach Kaplan-Meier berechnet und bezieht alle 32 Patienten ein. Die geschätzte mediane Überlebenszeit lag in dieser Studie bei 19.3 Monaten (95 % KI 12.3 - 26.4 Monate). Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt 36 % (siehe Abbildung 6.2)

6.7 Toxizität

Die akuten Nebenwirkungen wurden in Anlehnung an die CTCAE-Kriterien beurteilt. Hierbei werden ausgeprägte, therapierelevante Nebenwirkungen als Grad 3-Toxizität eingestuft, Grad 4-Nebenwirkungen gelten als potentiell lebensbedrohlich. Tabelle 6.4 gibt einen Überblick über die prozentuale Häufigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen.

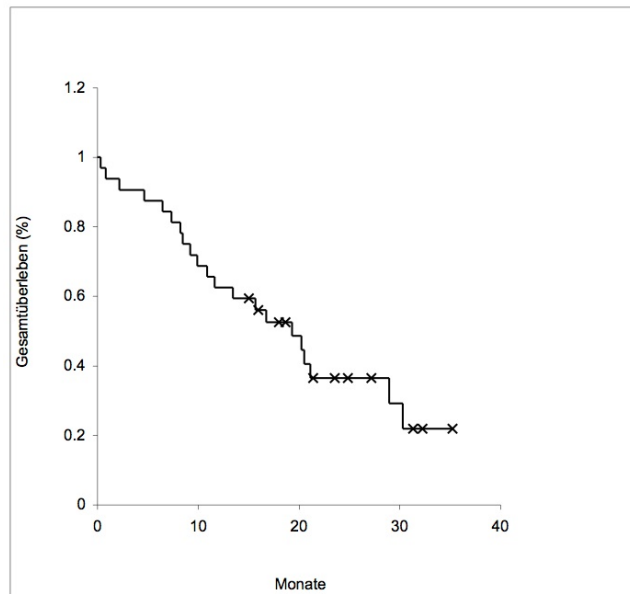


Abbildung 6.2: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier (in Monaten)

Toxizität	Prozentualer Anteil der Patienten				
	<i>Grad 0</i>	<i>Grad 1</i>	<i>Grad 2</i>	<i>Grad 3</i>	<i>Grad 4</i>
Pneumonitis ^a	15	27	50	8	0
Lungenfibrose ^b	4	33	50	13	0
Ösophagitis ^a	0	70	13	17	0
Leukozyten ^a	59	17	14	10	0
Hämoglobin ^a	60	27	13	0	0

Tabelle 6.4: Toxizität

^azugrunde gelegt wurden die CTCAE-Kriterien

^bzugrunde gelegt wurden die RTOG / EORTC-Kriterien

Betrachtet man die Blutbildveränderungen unter der Radiochemotherapie so kam es bei keinem Patienten zum Auftreten einer transfusionsbedürftigen Anämie (Hb <8g /dl). Eine vorübergehende Leukozytopenie <2000/l wurde in 10 % der Fälle beobachtet. Bei keinem Patienten kam es zum Auftreten einer

Aplasie (Leukozyten $<1000/l$). Bei 17 % der Patienten kam es zum Auftreten einer strahleninduzierten Ösophagitis Grad 3, so dass hier eine vorübergehende parenterale Ernährung nötig war. Die restlichen 83 % entwickelten lediglich eine leichte Dysphagie. Ösophagusstrikturen oder Erosionen wurden nicht beobachtet.

Die Gradeinteilung der radiogen bedingten Fröhschäden an der Lunge erfolgte ebenfalls nach den CTCAE-Kriterien. Die Graduierung der Lungenfibrose erfolgte nach den RTOG/EORTC-Kriterien. Bei der Hälfte der Patienten waren radiologische Veränderungen nachweisbar, die Beschwerden zeigten sich jedoch auf Steroid- oder Diuretikatherapie rückläufig (Grad 2-Toxizität). Eine Pneumonitis Grad 3 wurde lediglich bei 8 % der Patienten beobachtet. 13 % der Patienten entwickelten eine radiologisch sichtbare Fibrose dritten Grades. Bei diesen Patienten war eine intermittierende oder dauerhafte Sauerstofftherapie indiziert.

Kapitel 7

Diskussion

In dieser prospektiven klinischen Studie wurde der Einsatz der PET mit ^{18}F -FDG im Rahmen der Bestrahlungsplanung evaluiert. Untersucht wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC im inoperablen Stadium. Hier stellt die simultane Radiochemotherapie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit die aktuell am besten etablierte Therapieform dar. Trotz kurativem Ansatz lagen die Überlebensraten in den letzten Jahren bei maximal 25 %. Grund hierfür ist in einer mangelnden lokalen Tumorkontrolle zu suchen.

Der Stellenwert der FDG-PET in der Diagnostik des NSCLC ist unumstritten. Von allen nicht invasiven Verfahren ist sie diejenige Untersuchung mit der höchsten Sensitivität und Spezifität. Vor allem hinsichtlich der Detektion von Fernmetastasen, der Differenzierung von Tumor und Atelektase sowie im Staging mediastinaler Lymphknoten liefert die FDG-PET-Diagnostik einen wesentlichen Beitrag.

Der mögliche Nutzen der FDG-PET im Rahmen der Bestrahlungsplanung wird schon seit vielen Jahren diskutiert, bislang existieren jedoch nur einzelne Studien, in denen dieses Verfahren evaluiert wurde. Die zugrunde liegende Idee besteht darin, die wahre Tumorausdehnung mithilfe der FDG-PET möglichst exakt zu bestimmen. Hierdurch scheint es vertretbar, im Bereich der mediastinalen Lymphknoten das Konzept der ENI zu verlassen und eine rein selektive Bestrahlung der FDG-PET-positiven Lymphknotenregionen durchzuführen. Dies ermöglicht die Applikation höherer Strahlendosen auf kleinere Zielvolumina unter verbesserter Schonung der umgebenden Normalgewebe. Da für die Bestrahlung des NSCLC eine Dosis-Wirkungs-Beziehung angenommen wird, erhofft man sich hierdurch eine bessere lokale Tumor-

kontrolle sowie potenziell längere Überlebenszeiten.

Probleme hinsichtlich der FDG-PET-basierten Bestrahlungsplanung ergeben sich aufgrund der Tatsache, dass die FDG-PET-Untersuchung Informationen mit begrenzter Bildschärfe und Auflösung liefert. In dieser Studie wurde daher ein kontrastorientierter Algorithmus zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen verwendet, der zur Minimierung dieser Fehlerquelle führt. Dieser kontrastorientierte Algorithmus wurde der GTV-Konturierung zugrunde gelegt. Das verbleibende Restrisiko, tumorös befallene Lymphknoten nicht ins Zielvolumen einzuschließen, da sie in der FDG-PET nicht detektiert wurden, liegt bei 6 - 13 %.

Primäres Ziel dieser Studie war es die Sicherheit der FDG-PET-basierten Bestrahlungsplanung zu überprüfen. Zusätzlich wurden Daten zur erreichbaren Dosisescalation sowie zur Normalgewebstoxizität erhoben und Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

7.1 Sicherheit der PET-basierten Bestrahlungsplanung

Die Sicherheit der FDG-PET-basierten Bestrahlungsplanung wurde anhand der Rate an isolierten mediastinalen Progressionen außerhalb des Zielvolumens beurteilt (outfield Rezidive). Betrachtet man die Auftretswahrscheinlichkeit isolierter outfield Rezidive aus theoretischer Sicht, so ist diese von zwei wesentlichen Faktoren abhängig: Zum einen von der diagnostischen Genauigkeit der FDG-PET-Untersuchung und zum anderen von der Dosisverteilung am Rande des Zielvolumens. Bei der FDG-PET-Untersuchung schätzt man das Risiko, metastatisch befallene Lymphknoten nicht zu detektieren auf 6-13 % [Hellwig 2009 (50)]. Die Dosisverteilung im Randbereich des Zielvolumens ist von der Feldverteilung abhängig und individuell verschieden. Häufig erhalten Lymphknoten, die außerhalb des Zielvolumens liegen, jedoch noch ausreichend hohe Strahlendosen zur mikroskopischen Tumorzellvernichtung [McGibney et al. 2003 (51), Jeremic 2004 (52)].

In der vorliegenden Studie waren 23 Patienten hinsichtlich des primären Endpunktes auswertbar, von denen ein Patient ein isoliertes outfield Rezidiv entwickelte. Statistisch gesehen liegt das Risiko der Entwicklung eines INR hiermit unter 12.7 % (95% Konfidenzintervall). Dabei muss berücksichtigt werden, dass dieser eine Patient ein isoliertes outfield Rezidiv in einem infrakarinalen Lymphknoten entwickelte,

der sich zwar in der initialen PET positiv zeigte, jedoch im Befund nicht erwähnt und daher fälschlicherweise nicht ins Zielvolumen einbezogen wurde. Somit wird das Risiko der Entwicklung eines INR in dieser Studie tendentiell überschätzt.

In der Literatur sind bislang lediglich zwei Studien veröffentlicht worden, die ein ähnliches Konzept der FDG-PET-basierten selektiven Lymphknotenbestrahlung verfolgt haben. In der ersten Studie von De Ruyscher et al. setzte sich das Patientenkollektiv aus 44 Patienten im Tumorstadium I-III zusammen. Diese erhielten nach FDG-PET-basierter Planung entweder eine Induktionstherapie mit anschließender Radiotherapie oder eine alleinige Radiotherapie. Die verabreichte Gesamtdosis betrug 61.2 bzw. 64.8 Gy. Lediglich bei einem der 44 Patienten (2 %) kam es zum Auftreten eines isolierten outfield Rezidivs. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass dieser Patient weder in der FDG-PET noch in der initialen CT-Untersuchung mediastinale Lymphknotenveränderungen zeigte [De Ruyscher et al. 2005 (53)]. In der zweiten Studie von Belderbos et al. wurden 67 Patienten untersucht, von denen 2 (ca. 3 %) ein isoliertes outfield Rezidiv entwickelten [Belderbos 2006 (61)].

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden, sowie der beiden anderen genannten Studien, so lag die Rate an isolierten outfield Rezidiven unter bzw. im Bereich der zu erwartenden Rate von 6-13 %, die sich aus der diagnostischen Restunsicherheit der FDG-PET ergibt. Trotz des jeweils relativ kleinen Untersuchungskollektivs und dem dadurch bedingten breiten Konfidenzintervall lässt dies die Vermutung zu, dass die Auftrittswahrscheinlichkeit eines isolierten outfield Rezidivs bei der selektiven Bestrahlung der FDG-PET-positiven Lymphknotenstationen geringer ist als bislang angenommen. Dies lässt sich zum einen durch die zur Vernichtung mikroskopischer Tumorzellnester ausreichend hohen Strahlendosen im Randbereich des Zielvolumens erklären. Zum anderen zeigt die in der vorliegenden Studie verabreichte simultane Chemotherapie zusätzliche tumortoxische Wirkung.

7.2 Erreichbare Dosisescalation

Die im Vergleich zur CT höhere diagnostische Genauigkeit der FDG-PET ermöglicht eine Beschränkung des GTV auf die FDG-PET-positiven Strukturen. Im Bereich der Lymphknoten ermöglicht die exakte Diagnostik den Verzicht auf die ENI. Im Idealfall resultieren durch die selektive Bestrahlung FDG-PET-positiver Lymphknotenstationen kleinere Zielvolumina, die eine Dosisescalation über 66.6 Gy ermöglichen.

Die FDG-PET-Untersuchung führt bei bis zu 20 % der Patienten zur Detektion von vorher nicht bekannten Fernmetastasen [Mac Manus 2001 (37)]. So ist es nicht verwunderlich, dass auch in der vorliegenden Studie bei 11 der 59 primär eingeschlossenen Patienten (ca. 19 %) Fernmetastasen zum sekundären Ausschluss führten. Überraschend war jedoch die hohe Anzahl an Patienten, die sekundär ausgeschlossen werden mussten, da trotz FDG-PET-bedingter Zielvolumendefinition eine hochdosierte, kurativ intendierte Strahlentherapie nicht umsetzbar war. So zeigten sich bei rund 17 % der Patienten (10/59) die Zielvolumina weiterhin so groß, dass die erforderliche Minimaldosis von 66.6 Gy nicht appliziert werden konnte und somit auf ein palliatives Konzept umgestiegen werden musste.

Eine Dosisescalation über 66.6 Gy war dagegen bei knapp der Hälfte der Patienten möglich (15/32). Bei 10 Patienten konnte bis zur Maximaldosis von 73.8 Gy eskaliert werden. Insgesamt kam es bei 14 von 26 Patienten zum Auftreten eines Rezidivs. Hiervon zeigten 9 Patienten einen lokalen Tumorprogress, davon 2 Patienten in Kombination mit Fernmetastasen. Von diesen 9 Patienten erhielten 6 Patienten (67 %) Strahlendosen >70.2 Gy. Daraus lässt sich schließen, dass die lokoregionäre Tumorkontrolle trotz optimal hoch dosierter Therapie weiterhin ein großes Problem darstellt.

7.3 Beurteilung der Therapieergebnisse

In dieser Studie konnte mit 82 % eine sehr gute Tumoransprechrates erzielt werden. Auch die Ergebnisse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (Median 11 Monate, 2-Jahres-Überleben 23.8 %) sowie

des Gesamtüberlebens (Median 19.3 Monate, 2-Jahres-Überleben 36.3 %) zeigen sich im Vergleich mit den Überlebenszeitanalysen anderer Studien eher günstig.

Vokes et al. haben in der CALGB 9431-Studie in einem von 3 Studienarmen die Kombination von Cisplatin mit Vinorelbin evaluiert. Hierzu wurden 55 Patienten im Tumorstadium III eingeschlossen, die eine kombinierte Radiochemotherapie bis 66.6 Gy (2 Gy/Tag) erhielten. Anders als in der vorliegenden Studie wurden 2 Zyklen Induktionstherapie verabreicht. Die Tumoransprechrate lag mit 73 % unter dem in unserer Studie erzielten Ergebnis. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (Median 11.5 Monate), des medianen Gesamtüberlebens (17.7 Monate) sowie der 2-Jahres-Überlebensrate (40 %) waren die Ergebnisse vergleichbar [Vokes et al. 2002 (13)].

Shuanghu et al. führten eine randomisierte Studie durch, in der die IF-RT mit der ENI verglichen wurde. Untersucht wurden insgesamt 200 Patienten im Tumorstadium III. Diese erhielten 6 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid. Nach dem zweiten Zyklus Chemotherapie wurde mit der Radiotherapie begonnen. Diese wurde im IF-RT-Arm CT-basiert geplant und auf eine Gesamtdosis von 68-74 Gy (1.8 - 2.0 Gy / Tag) eskaliert. Die Tumoransprechrate lag im IF-RT-Arm bei 90 %, das mediane progressionsfreie Überleben mit 17 Monaten deutlich über dem in dieser Studie erreichten mit 11 Monaten. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens gab es keine wesentlichen Unterschiede. So wurde in der chinesischen Studie eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten erzielt, das 2-Jahresüberleben lag bei 39.4 % [Shuanghu 2007 (24)].

7.4 Nebenwirkungen

Erfreulicherweise war die Rate an therapiebedingten Nebenwirkungen in dieser Studie gering. So wurden keine Grad 4-Toxizitäten beobachtet. Grad 3-Toxizitäten traten im Bereich des Ösophagus lediglich bei 17 % der Patienten auf, im Bereich der Lunge lag die Pneumonitis- bzw. Fibroserate unter 15 %.

Im Vergleich zur CALGB 9431-Studie, in der die Patienten ebenfalls eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten, zeigten sich in dieser Studie wesentlich geringere Raten an therapiebedingten Nebenwirkungen. So entwickelten dort 12 % der Patienten eine Ösophagitis Grad 4 (Grad 3: 13 %), eine Pneumonitis Grad 4 wurde bei immerhin 10 % der Patienten beobachtet (Grad 3: 10 %) [Vokes 2002

(13)]. Berücksichtigend muss erwähnt werden, dass in der CALGB-Studie eine Induktionstherapie durchgeführt wurde. Diese könnte die erhöhte Toxizität erklären. Andererseits wurde nur bis zu einer Gesamtdosis von 66.6 Gy und nicht wie in dieser Studie dosiseskaliert bestrahlt. Ein weiterer wesentlicher Unterschied besteht darin, dass in der CALGB-Studie eine elektive Lymphknotenbestrahlung durchgeführt wurde. Bereits Maguire beschrieb eine hierdurch bedingte Erhöhung der Toxizität im Bereich des Ösophagus. Diese lässt sich dadurch erklären, dass größere Abschnitte des Ösophagus im Zielvolumen liegen und somit eine Dosis >45 Gy erhalten [Maguire 1999 (62)].

In diversen Studien zur Dosiseskalation, wie in der RTOG 93-11 Studie (s.oben), zeigte sich, dass die Lungentoxizität nicht von der absoluten Gesamtdosis, sondern von der mean lung dose und der V20 abhängt [Feng Ming Kong 2006 (63), Bradley 2005 (27)]. Die durchschnittliche Dosisbelastung von Ösophagus und Lungengewebe war in der vorliegenden Studie mit den Werten der RTOG 93-11 Studie vergleichbar. Auch in der vorliegenden Studie bestätigt sich somit die Hypothese, dass eine Dosiseskalation nicht zwingend mit einer Zunahme an Nebenwirkungen einhergeht, solange die Grenzen für die Normalgewebsbelastungen eingehalten werden. Vorsicht ist allerdings bei der Verabreichung einer simultanen Chemotherapie geboten. Hier muss die zusätzliche tumortoxische Wirkung in die Überlegungen zur erreichbaren Dosiseskalation mit einbezogen werden.

7.5 Abschließende Bewertung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine FDG-PET-basierte dosiseskalierte Radiochemotherapie technisch durchführbar ist. Das Risiko der Entwicklung eines isolierten outfield Rezidivs scheint dabei gering. Durch die Integration der FDG-PET in die Bestrahlungsplanung war es bei fast der Hälfte der Patienten möglich, eine Dosiseskalation durchzuführen. Trotz hochdosierter Radiochemotherapie war die Rate an klinisch relevanten Nebenwirkungen gering. Das Hauptproblem scheint weiterhin die lokale Tumorkontrolle zu bleiben. So kam es auch in dieser Studie bei ca. einem Drittel der Patienten zum Auftreten eines Lokalrezidivs. In Anbetracht dieser Tatsachen scheint es für weitere Studien vertretbar, das geringe Risiko der Entwicklung eines outfield Rezidivs einzugehen, um den möglichen Nutzen einer Dosiseskalation in Bezug auf die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle zu evaluieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können nicht isoliert von den prätherapeutischen Voraussetzungen und spezifischen Einschlusskriterien betrachtet werden. Hierzu gehören in erster Linie der von uns verwendete kontrastorientierte S/B-Algorithmus zur Festlegung des GTV des Primärtumors, die Zielvolumendefinition an den exakt koregistrierten PET/CT-Datensätzen sowie eine vorsichtige Dosis-
eskalation unter strikter Einhaltung der Grenzen für die Normalgewebstoxizität. Dies erfordert zum einen Erfahrung der behandelnden Ärzte, zum anderen ist der von uns verwendete S/B-Algorithmus auf unsere Gerätekonstellationen abgestimmt und muss vor Einsatz an einem anderen System neu kalibriert werden.

7.6 Ausblick

Der in diesem Pilotprojekt geprüfte Ansatz einer FDG-PET-basiert geplanten, dosiseskalierten Radiochemotherapie wird derzeit in einer prospektiven, randomisierten Multicenterstudie, die von der Deutschen Krebshilfe gefördert wird, geprüft.

Kapitel 8

Anhang

Tabellenverzeichnis

Unerwünschtes Ereignis	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Pneumonitis	Keine	Radiologische Veränderungen. Asymptomatisch oder symptomatisch, jedoch nicht steroidbedürftig	Radiologische Veränderungen. Steroid- oder Diuretika-bedürftig	Radiologische Veränderungen. Sauerstoffbedürftig	Radiologische Veränderungen. Assistierte Beatmung vonnöten.
Ösophagitis	Keine	Leichte Dysphagie. Normale Ernährung möglich	Dysphagie. Nahrungsaufnahme nur in Form pürrierter, weicher oder flüssiger Kost möglich	Dysphagie. Sondennahrung und i.v. Hydratation erforderlich	Dysphagie. Vollständige Obstruktion (Speichel kann nicht geschluckt werden); blutende Ulceration, die nicht durch Trauma oder Perforation verursacht ist
Leukozytopenie	Normale Leukozytenzahl	Leukozyten $<3.0 \times 10^9/l$	Leukozyten $>2.0 - <3.0 \times 10^9/l$	Leukozyten $>1.0 - <2.0 \times 10^9/l$	Leukozyten $<1.0 \times 10^9/l$
Anämie	Hb normal	Hb >10.0 g/dl	Hb $8.0 - <10.0$ g/dl	Hb $6.5 - <8.0$ g/dl	Hb <6.5 g/dl

Tabelle 8.1: Klassifikation der Akutnebenwirkungen nach CTCAE-Kriterien (Common Terminology of Criteria for Adverse Events)

Unerwünschtes Ereignis	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Fibrose	Keine	Milde Symptome wie trockener Husten oder Belastungsdyspnoe	Persistierender Husten, der antitussiver Behandlung bedarf. Dyspnoe bei minimaler Anstrengung aber nicht in Ruhe	Starker Husten, der nicht auf Antitussiva anspricht. Ruhedyspnoe. Klinischer oder radiologischer Befund einer akuten Pneumonitis. Intermittierende Sauerstoff- oder Steroidtherapie vonnöten.	Respiratorische Insuffizienz. Dauerhafte Sauerstofftherapie oder assistierte Beatmung vonnöten.

Tabelle 8.2: Klassifikation des Fibrosegrades nach RTOG-Kriterien (Radiotherapy oncology group)

CR	vollständiger Tumorrückgang über mindestens 4 Wochen
PR	>50%ige Tumorverkleinerung über mindestens 4 Wochen
NC	<50%ige Tumorverkleinerung, <25%ige Vergrößerung
PD	>25%ige Tumorvergrößerung

Tabelle 8.3: Tumoransprechrte. WHO-Klassifikation

Primärtumor (T)	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	- Tumor bis 1 cm (größter Durchmesser) - Ohne Kriterien für höheres T-Stadium
T2	Tumor mit einer der folgenden Eigenschaften: - >3 cm (größter Durchmesser) - Beteiligung des Hauptbronchus - Invasion der viszeralen Pleura - begleitende Atelektase oder obstruktive Pneumonie, nicht im gesamten Lungenflügel
T3	- Tumor mit Infiltration von Thoraxwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura oder Perikard - Tumor im Hauptbronchus mit <2 cm Abstand zur Hauptkarina ohne Beteiligung derselben - begleitende Atelektase oder obstruktive Pneumonie im gesamten Lungenflügel
T4	- Tumor infiltriert Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Hauptkarina, Ösophagus oder Wirbelsäule - Tumor mit Satellitenherd(en) im tumortragenden Lappen
Lymphknoten (N)	
Nx	Lymphknotenbefall nicht beurteilbar
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen oder direkte Tumorausbreitung in ipsilaterale peribronchiale u/ o hiläre LK
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen u/ o subkarinalen LK
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären oder supraklavikulären LK
Fernmetastasen (M)	
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasierung

Tabelle 8.4: TNM-Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms (Mountain 1997a)

Stadium	Tumor	Lymphknoten	Metastasen
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
I A	T1	N0	M0
I B	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 8.5: AJCC-UICC Stadieneinteilung NSCLC (Edition 6)

Literaturverzeichnis

- [1] Robert Koch-Institut (Hrsg. 2010). *Krebs in Deutschland 2005 / 2006. Häufigkeiten und Trends. Eine Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (7. Ausgabe 2010)*
- [2] Stegmaier C, Ziegler H., Zimmer J. (2007). *40 Jahre Epidemiologisches Krebsregister Saarland. Jahresbericht für die Diagnosejahre 2003 - 2005*
- [3] DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer - Principles and Practice of Oncology, 7th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins. S.753 - 843*
- [4] NICE (2005). *The diagnosis and treatment of lung cancer. N. i. f. c. excellence. London, national collaborative center for acute care*
- [5] Rami Porta, R. (1999). *Surgical exploration of the mediastinum by mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy and remediastinoscopy: indications, technique and complications. Ann Ital Chir 70(6): 867 - 72*
- [6] Mountain, C. F. (1997a). *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111: 1710 - 7*
- [7] American Joint Committee on Cancer: *AJCC cancer staging manual. Edition 6 published 2002 and went into effect 2003*
- [8] Goeckenjan G et al. (2010). *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Pneumologie 2010; 64, Supplement 2: e1 e164*
- [9] British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party (2001). *Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 56: 89 - 108*
- [10] Albain KS, Swann RS, Rusch VR et al (2005). *Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings 23(16S): LBA7014*

- [11] Rapp E et al (1988). Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. Report of a Canadian multicenter randomised trial. *J Clin Oncol* 6:633 - 641
- [12] Le Chevalier T et al (1994). Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 14(2): 687 - 688
- [13] Vokes EE et al (2002). Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemotherapy for stage IIIB non-small cell lung cancer : Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol* 20: 4191 - 4198
- [14] Dahm-Daphi J, Dikomey E et al (1998). DNS-repair, cell killing and normal tissue damage. *Strahlenther Onkol.* 174: Suppl III: 8 - 11
- [15] Herrmann T., Baumann M. *Klinische Strahlenbiologie -kurz und bündig*, 4. Auflage. Urban und Fischer Verlag
- [16] Pritchard RS, Anthohy SP, et al (1996). Chemotherapy plus radiotherapy combined with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 125: 723 - 729
- [17] Marino P, Preatoni A, Cantoni A, et al (1997). Randomized trials of radiotherapy alone vs combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 15: 2996 - 3018
- [18] Curran WJ, Scott CB, Langer C, et al (2003). Long-term benefit is observed in phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 621
- [19] Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al (1999). Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 2692 - 2699
- [20] Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, et al (2004). Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced nonsmall cell lung cancer: A randomized study. *Lung Cancer* 46: 87 - 98
- [21] Emami, B. and C. A. Perez (1992). *Lung. Principles and Practice of Radiation Oncology*. C. A. Perez and L. W. Brady. Philadelphia, J.B.Lipincott Company: 806 - 836
- [22] Sullivan, F. J., J. Carmichael, et al. (1996). Radiation biology of lung cancer. *J Cell Biochem Suppl* 24: 152 - 9
- [23] Rowell, N. P. and C. J. Williams (2001). Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev*(2).

- [24] Shuanghu Y. et al (2007). A randomised study of involved field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Am J Oncol* 30: 239 - 244
- [25] Le Chevalier T et al. (1991). Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomised trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83:417 - 423
- [26] Emami B (1996). Three-dimensional conformal radiation therapy in bronchogenic carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 6:92 - 97
- [27] Bradley J et al. (2005). Toxicity and outcome results of RTOG 931: a phase I-II dose escalation study using three dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 318 - 328
- [28] Saunders M, Dische S, Barrett A et al (1997). Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: A randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 350: 161 - 165
- [29] Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al (1996). Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposid for stage III non-small cell lung cancer: a randomised study. *J Clin Oncol* 14:1065 - 1070
- [30] Marks (2002). Dosimetric predictors of radiation-induced lung injury. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 54, No. 2, pp. 313 316
- [31] Sasso G, Rambaldi P, Sasso FS, Cuccurullo V, Murino P, Puntieri P, Marsiglia HR, Mansi L (2005). Scintigraphic evaluation of oesophageal transit during radiotherapy to the mediastinum. *BMC Gastroenterol.* 5;8: 51
- [32] Coia LR et al. (1995). Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30;31(5): 1213 - 36. Review
- [33] Herrmann, T. and M. Baumann (1997). *Klinische Strahlenbiologie - kurz und bündig.* Jena, Stuttgart, Lübeck; Ulm, G. Fischer
- [34] Stewart et al. (1995). Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30;31(5): 1205 - 11. Review
- [35] Baum, R. P., D. Hellwig, et al. (2004). Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 48(2): 119-142
- [36] Vansteenkiste et al (1998). Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *Journal of Clinical Oncology* 16: 2142 - 2149

- [37] MacManus, M. P., R. J. Hicks, et al. (2001). High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50(2): 287 - 93
- [38] Toloza, E. M., L. Harpole, et al. (2003b). Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 123(1 Suppl): 137S - 146S
- [39] Mayor, S. (2005). NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *BMJ* 330(7489): 439.
- [40] Paulino, A. C. and P. A. Johnstone (2004). FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(1): 4 - 5
- [41] Erdi, Y. E., O. Mawlawi, et al. (1997). Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer* 80 (12 Suppl): 2505 - 9
- [42] Giraud, P., S. Elles, et al. (2002). Conformal radiotherapy for lung cancer: different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. *Radiother Oncol* 62(1): 27 - 36
- [43] Ciernik, I. F., E. Dizendorf, et al. (2003). Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(3): 853 - 63
- [44] Bradley, J., W. L. Thorstad, et al. (2004). Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(1): 78 - 86
- [45] Daisne, J. F., M. Sibomana, et al. (2003). Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol* 69(3): 247 - 50
- [46] Nestle, U., S. Kremp, et al. (2005). Comparison of different methods for delineation of ^{18}F -FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 46(8): 1342 - 8
- [47] Nestle, U., S. Kremp, et al. (2006a). Practical integration of ^{18}F -FDG PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): The technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiother Oncol* 81: 209 - 225
- [48] Nestle, U., K. Walter, et al. (1999b). ^{18}F -deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44(3): 593 - 7
- [49] Bakheet, S. M., M. Saleem, et al. (2000). ^{18}F -fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin Nucl Med* 25(4): 273 - 8

- [50] Hellwig D, Baum RP, Kirsch CM (2009). FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer. A systematic review. *Nuklearmedizin*; 48: 59 - 69.
- [51] McGibney, C., O. Holmberg, et al. (2003). Analysis of dose distribution in the 'Rind'—a volume outside the PTV— in 3-dimensional conformal radiation therapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 66(1): 87 - 93
- [52] Jeremic, B. (2004). Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited-field radiotherapy (RT) in dose-escalation studies in non-small cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective into elective nodal irradiation (ENI)? *Radiother Oncol* 71(2): 123 - 5
- [53] De Ruyscher, D., S. Wanders, et al. (2005b). Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 988 - 994
- [54] Caldwell, C. B., K. Mah, et al. (2001). Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small cell lung tumors on CT: the impact of ¹⁸F-FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(4): 923 - 31
- [55] Fox, J. L., R. Rengan, et al. (2005). Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(1): 70 - 5
- [56] Ekberg, L., O. Holmberg, et al. (1998). What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 48(1): 71 - 77
- [57] Senan, S., D. De Ruyscher, et al. (2004b). Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 71(2): 139 - 146
- [58] Caldwell, C. B., K. Mah, et al. (2003). Can PET provide the 3D extent of tumor motion for individualized internal target volumes? A phantom study of the limitations of CT and the promise of PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(5): 1381 - 93
- [59] Chapman, J. D., J. D. Bradley, et al. (2003). Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(2): 294 - 301
- [60] Nestle, U., A. Schaefer-Schuler, et al. (2006b). Target volume definition for ¹⁸F-FDG-PET-positive lymph nodes in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*
- [61] Belderbos JS, Wilma D, Heemsbergsten MC, et al (2006). Final results of a phase I/II dose escalation trial in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 126 - 134
- [62] Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, et al (1999). Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 45: 97 - 103.

- [63] *Feng-Ming Kong et al. (2006). Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): Predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. Int J Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 65, 1075 - 1086*

Publikation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Publikation im „**International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**“ angenommen.

Die Publikation wird unter folgenden Angaben veröffentlicht:

Jochen Fleckenstein, M.D.; Dirk Hellwig, M.D., Ph.D.; Stephanie Kremp; Aleksandar Grgic, M.D.; Andreas Gröschel, M.D.; Carl-Martin Kirsch, M.D., Ph.D.; Ursula Nestle, M.D., Ph.D.; Christian Rube, M.D., Ph.D.: F-18-FDG-PET CONFINED RADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED NSCLC WITH CONCOMITANT CHEMOTHERAPY - RESULTS OF THE PET-PLAN PILOT TRIAL.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. J. Fleckenstein für die sowohl fachlich als auch menschlich hervorragende Betreuung bedanken. Ohne sein großes Engagement wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Ch. Rübe, Leiter der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg / Saar für die Bereitstellung des Themas.

Frau Dipl. Phys. S. Kremp sowie vielen weiteren Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Strahlentherapie danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und die auflockernden Gespräche in den Arbeitspausen.

Prof. Dr. Dr. C.-M. Kirsch, Leiter der Klinik für Nuklearmedizin und seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern danke ich für die gute Zusammenarbeit. Besonders hervorheben möchte ich hier Frau PD. Dr. U. Nestle, die mir bei allen nuklearmedizinischen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand sowie Herrn Dr. E. Gouverneur für die Erstellung der Datenbank.

Vera Schäfer danke ich für die Hilfe bei der Datenerhebung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die stete Unterstützung und Ermunterung beim Schreiben dieser Arbeit bedanken. Ein ganz besonderer Dank gilt hier meinem Bruder Johannes, der viele Stunden seiner Freizeit investiert hat, um mir bei der Lösung von computertechnischen Problemen zu helfen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Christiane Fleig
Untere Bönigstr. 2b
CH - 3800 Interlaken

Geburtsdatum: 23.12.1981
Geburtsort: Stuttgart
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulische Ausbildung

1987 - 1991	Besuch der Grundschule Gerlingen
1991 - 2001	Besuch des Gymnasiums Gerlingen, Abitur 07 / 2001

Soziales Jahr / Auslandsaufenthalt

09 / 2001 - 09 / 2002	Freiwilliges Soziales Jahr in Perth / Western Australia
-----------------------	---

Universitäre Ausbildung

10 / 2002 - 09 / 2004	Vorklinischer Studienabschnitt an der Universität des Saarlandes Ärztliche Vorprüfung 09 / 2004
10 / 2004 - 11 / 2008	Klinischer Studienabschnitt an der Universität des Saarlandes Ärztliche Prüfung 11 / 2008

Beruflicher Werdegang

04 / 2009 - 03 / 2010	Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik Spitäler fmi ag, Spital Interlaken
seit 09 / 2010	Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik Spitäler STS ag, Spital Thun